



**COPPE/UFRJ**

**ESTUDOS DE SENSIBILIDADE EM BNCT USANDO A TEORIA DE  
PERTURBAÇÃO GENERALIZADA**

Vanessa da Silva Garcia

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Nuclear, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Engenharia Nuclear.

Orientador(es): Fernando Carvalho da Silva

Ademir Xavier da Silva

Rio de Janeiro

Junho de 2009

ESTUDOS DE SENSIBILIDADE EM BNCT USANDO A TEORIA DE  
PERTURBAÇÃO GENERALIZADA

Vanessa da Silva Garcia

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ  
COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE) DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS  
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM  
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA NUCLEAR.

Aprovada por:

---

Prof. Fernando Carvalho da Silva, D.Sc.

---

Prof. Ademir Xavier da Silva, D.Sc.

---

Prof. Antonio Carlos Marques Alvim, Ph.D.

---

Prof. Fernando Roberto de Andrade Lima, D.Sc.

---

Prof. Hermes Alves Filho, D.Sc.

---

Dr. Walsan Wagner Pereira, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

JUNHO DE 2009

Garcia, Vanessa da Silva

Estudos de Sensibilidade em BNCT usando a Teoria de Perturbação Generalizada/ Vanessa da Silva Garcia. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2009.

XI, 74 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Fernando Carvalho da Silva

Ademir Xavier da Silva

Tese (doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Nuclear, 2009.

Referencias Bibliográficas: p. 68-74.

1. BNCT. 2. Teoria de Perturbação Generalizada. 3. Análise de Sensibilidade. I. Silva, Fernando Carvalho da, et al. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Nuclear. III. Título.

*A Deus, pela oportunidade.*

*Aos meus familiares, pelo apoio e carinho.*

*Ao meu amado companheiro Pauli, pela paciência, carinho e dedicação.*

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Fernando Carvalho da Silva, pela paciência, atenção e dedicação, sempre visando o melhor para a minha formação como pesquisadora e, pela orientação.

Ao Prof. Ademir Xavier da Silva, pela orientação, atenção dispensada, apoio e dedicação e, pelas horas de conversa elucidativas sobre o tema da tese.

Ao Prof. Admir dos Santos do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN/CENEN-SP), pela atenção e colaboração, ao gerar os dados nucleares necessários para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos Profs. Fernando Roberto Andrade Lima, Walsan Wagner Pereira, Hermes Alves Filho e Antônio Carlos Marques Alvim, por aceitarem participar da minha banca e terem dedicado parte de seus tempos na leitura do meu trabalho.

Aos funcionários do Programa de Engenharia Nuclear, que sempre nos atenderam com boa vontade e paciência, buscando sempre o melhor para os alunos, em especial a Tânia, Reginaldo, Josevalda (Jô) e Liliane (Lili).

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro, fundamental, pois sem este, seria difícil concluir o Doutorado.

As pessoas maravilhosas que tive a oportunidade de conhecer e conviver ao longo dos anos em que permaneci no PEN e que se tornaram meus grandes amigos. Com menção especial a Lais Alencar de Aguiar, Renato Alves, Maurício Sant'Ana, Vinícius Damaso e Clara Lima.

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

ESTUDOS DE SENSIBILIDADE EM BNCT USANDO A TEORIA DE  
PERTURBAÇÃO GENERALIZADA

Vanessa da Silva Garcia

Junho/2009

Orientadores: Fernando Carvalho da Silva

Ademir Xavier da Silva.

Programa: Engenharia Nuclear

A BNCT é uma modalidade de radioterapia binária utilizada no tratamento de câncer. Consiste na prescrição, ao paciente, de um composto a base de  $B^{10}$  seguido da irradiação do tumor, com nêutrons térmicos. A energia cinética total liberada na reação nuclear  $^{10}B(n,\alpha)^7Li$ , quando depositada no tumor, destrói as células cancerígenas. Como o sucesso da terapia está vinculado ao diferencial da seletividade entre tecido e tumor, faz-se necessário um estudo de sensibilidade em torno da concentração de  $^{10}B$  para auxiliar no planejamento de tratamento dos pacientes submetidos à BNCT. Para realizar esses cálculos, um método determinístico baseado na Teoria de Perturbação Generalizada (GPT) foi desenvolvido visando otimizar o valor da concentração de boro no tumor e diminuir o tempo computacional referente a realização destes cálculos. Os resultados obtidos pela GPT foram compatíveis com os obtidos pelo código MCNP, porém com a vantagem de uma significativa redução no custo computacional.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

SENSIBILITY STUDIES IN BNCT USING THE GENERALIZED PERTURBATION  
THEORY

Vanessa da Silva Garcia

June/2009

Advisors: Fernando Carvalho da Silva

Ademir Xavier da Silva

Department: Nuclear Engineering

The BNCT is a binary radiation technique used in cancer treatment. A boron-10 ( $^{10}\text{B}$ )-labeled compound is administered to the patient, followed by irradiation with thermal neutrons. The total kinetic energy released in  $[^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}]$  reaction, when deposited in the tumor, destroys the cancer cells. As the success of therapy is bound to the selectivity between the healthy tissue and tumor, it is necessary to study the sensitivity of the  $^{10}\text{B}$  concentration to assist in planning treatment of patients undergoing BNCT. To perform these calculations, a deterministic method based on the Generalized Perturbation Theory (GPT) is developed, to optimize the value of the boron concentration in the tumor and reduce the computational time for performing these calculations. The results obtained by the GPT were consistent with those obtained by the MCNP code, but with the advantage of a significant reduction in computational cost.

# Sumário

<b>Capítulo 1</b>	<b>1</b>
<b>Introdução</b>	<b>1</b>
1.1) Contextualização	1
1.1.1) A BNCT	2
1.2) Justificativa	7
1.3) Objetivos	10
1.3.1) Objetivo Geral	10
1.3.2) Objetivos Específicos	11
1.4) Metodologia e Organização da Pesquisa	12
<b>Capítulo 2</b>	<b>13</b>
<b>Fundamentação Teórica</b>	<b>13</b>
2.1) Cronologia da BNCT	13
2.2) Teoria de Transporte de Nêutrons	15
2.3) Operador de Transporte	17
2.4) Cálculo de Dose em BNCT	18
2.4.1) Taxa de Dose devido a cada reação nuclear da BNCT	19
2.5) Teoria da Perturbação	22
2.5.1) Formalismo da Teoria de Perturbação Generalizada	23
2.6) Cálculo da Taxa de Absorção	27
<b>Capítulo 3</b>	<b>31</b>
<b>Metodologia</b>	<b>31</b>
3.1) Configuração Geométrica	31
3.2) Obtenção dos Dados Nucleares	32
3.3) Modificação do Código Computacional	33
3.4) Método Determinístico	34
3.4.1) Equações constitutivas do problema de ordenadas discretas	35
3.4.2) Solução numérica para o problema de fonte fixa	38

3.5) Análise de Sensibilidade	45
3.5.1) Variação na Concentração de Boro	46
3.6) Metodologia utilizada nos cálculos da BNCT	49
3.6.1) O Método de Monte Carlo	49
3.6.2) O Código de Transporte de Radiação MCNPX	50
<b>Capítulo 4</b>	<b>51</b>
<b>Resultados</b>	<b>51</b>
4.1) Simulações realizadas com o método proposto	51
4.1.1) Região Homogênea (sem boro-10)	51
4.1.2) Duas regiões distintas (tecido/tumor)	53
4.1.3) Simulações realizadas com o MCNP	58
4.2) Tempo Computacional	59
4.3) Cálculo da Taxa de Dose Absorvida	60
4.4) Estudo de Caso	61
<b>Capítulo 5</b>	<b>66</b>
<b>Conclusões e Recomendações</b>	<b>66</b>
5.1) Conclusões	66
5.2) Recomendações	67
<b>Bibliografia</b>	<b>68</b>

## Figuras

Figura 1.1 Conceito básico da BNCT	3
Figura 1.2 Estrutura química do p-borofelilalanina (BPA)	5
Figura 3.1 Configuração geométrica idealizada do cérebro	31
Figura 3.2 Elementos de definição de um nodo arbitrário	36
Figura 3.3 Definição dos quadrantes e orientações cardeais	39
Figura 3.4 Nodo arbitrário de sentido SO→NE (quadrante 1Q)	40
Figura 3.5 Nodo arbitrário de sentido SE→NO (quadrante 2Q)	42
Figura 3.6 Nodo arbitrário de sentido NE→SO (quadrante 3Q)	43
Figura 3.7 Nodo arbitrário de sentido NO→SE (quadrante 4Q)	44
Figura 4.1 Região homogênea do cérebro sem a presença do boro	52
Figura 4.2 Configuração do cérebro dividida em regiões	53
Figura 4.3 Posicionamento da fonte de nêutrons em relação ao tumor	54
Figura 4.4 Região do tumor próxima a fonte de nêutron	55
Figura 4.5 Região do tumor no centro do cérebro	56
Figura 4.6 Configuração do cérebro considerando um tumor de 18cm x 18cm	62

## Tabelas

Tabela 4.1 Concentração dos elementos que constituem o tecido humano	51
Tabela 4.2 Densidades Atômicas correspondentes as Concentrações do $^{10}\text{B}$ em ppm	54
Tabela 4.3 Taxa de Absorção ( $T_a$ ) na região do tumor	56
Tabela 4.4 Variação na concentração de $^{10}\text{B}$ entre 30ppm e 40ppm	57
Tabela 4.5 Variação na concentração de $^{10}\text{B}$ entre 30ppm e 45ppm	57
Tabela 4.6 Valores de $\delta T_a$ obtidos pela GPT e pelo Método Direto Determinístico	57
Tabela 4.7 Valores da taxa de absorção dos nêutrons no tumor obtidos com MCNP e a GPT	58
Tabela 4.8 Taxa de Dose Absorvida ( $D_B$ ) devido a reação $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$	60
Tabela 4.9 Valores das taxas de absorção ( $T_a$ ) para as regiões $R_2$ , $R_4$ , $R_6$ , $R_8$ e tumor	62
Tabela 4.10 Resultados obtidos pela GPT	63
Tabela 4.11 Valores de $T_a$ para diferentes dimensões do tumor	64
Tabela 4.12 Valor da Taxa de Absorção na região tumoral e $R_2$ para energias de 10 keV a 100 keV	65

# Capítulo 1

## Introdução

No presente capítulo são apresentados: o contexto no qual este trabalho se insere; as justificativas para o desenvolvimento do estudo; os objetivos que se pretende alcançar; a metodologia utilizada e a organização do trabalho, isto é, como se desenvolverão e serão apresentadas as etapas das pesquisas e um estudo de caso.

### 1.1) Contextualização

Os avanços científicos e tecnológicos têm proporcionado a melhoria das condições de saúde e higiene de grande parte da população mundial. Por outro lado, o estilo de vida estressante, o aumento do contato com poluentes químicos, por ingestão ou inalação, associados aos maus hábitos alimentares são fatores que afetam a saúde do homem moderno. Apesar do aumento da expectativa de vida, a cada dia surgem novas doenças e algumas das já existentes continuam desafiando a ciência, como é o caso do câncer.

Câncer é um termo genérico que representa um grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo humano e, tem em comum, o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase), via vasos linfáticos ou sanguíneos, para outras regiões do corpo. Os fatores que acarretam o desenvolvimento da doença são variados, e vão desde a exposição do homem a agentes contaminantes ambientais (gases, radiações, tabagismo, etc.), a causas hereditárias (INCA, 2007).

Segundo a organização mundial de saúde (OMS) mais de 70% do total de óbitos por câncer ocorrem em países de rendas baixa e média. Estima-se que os casos de mortes devido a doença continuarão crescendo no mundo inteiro, chegando a 12 milhões em 2030 (OMS, 2009).

As terapias adotadas têm por objetivo atingir as células cancerosas preservando as células normais. As convencionais, como por exemplo, radioterapia e quimioterapia, apesar de bastante utilizadas, não alcançam sucesso em alguns tipos de tumores malignos, pois, ou não destroem as células doentes ou seus efeitos são tão danosos, a ponto de comprometer a qualidade de vida dos pacientes. Por isso, faz-se necessário o desenvolvimento de pesquisas que visam aprimorar as terapias convencionais e buscar novas alternativas para o tratamento do câncer.

Desde a descoberta do nêutron por Chadwick em 1932, várias pesquisas com respeito a aplicação dessa partícula no tratamento do câncer tem sido empreendidas em todo mundo. Como exemplo, tem-se a Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT – “*Boron Neutron Capture Therapy*”).

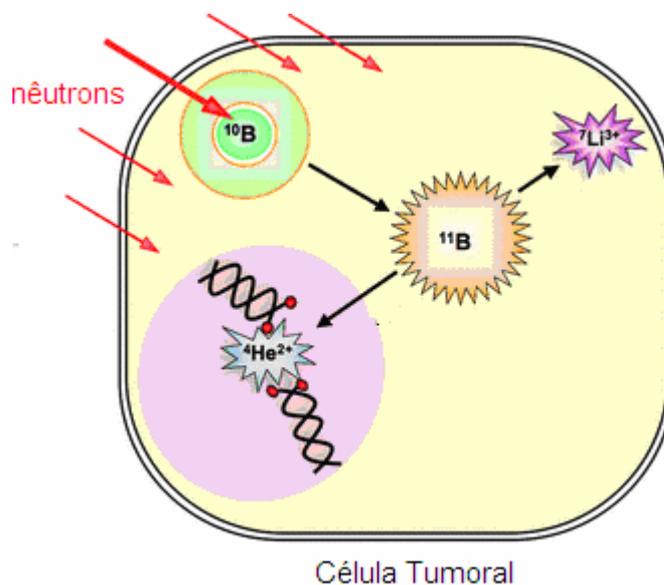
### **1.1.1) A BNCT**

A Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT) é uma modalidade de radioterapia binária, utilizada no tratamento de câncer, principalmente em tumores cerebrais. A primeira etapa consiste na prescrição de um composto químico a base de  $^{10}\text{B}$  (boro-10), um isótopo não tóxico e não radioativo que possui afinidade pelo tecido cerebral (CAMPOS, 2000). Este composto é administrado ao paciente e se distribui por várias partes do tecido, concentrando-se no tumor. Em seguida, o tumor é irradiado com um feixe de nêutrons epitérmicos, com energias entre 1 eV e 10 keV (LEE, et al, 1999),

os quais penetram no tecido e são termalizados a energias da ordem de 0,0253 eV, produzindo poucos efeitos no tecido sadio (VAN RIJ, et al, 2005).

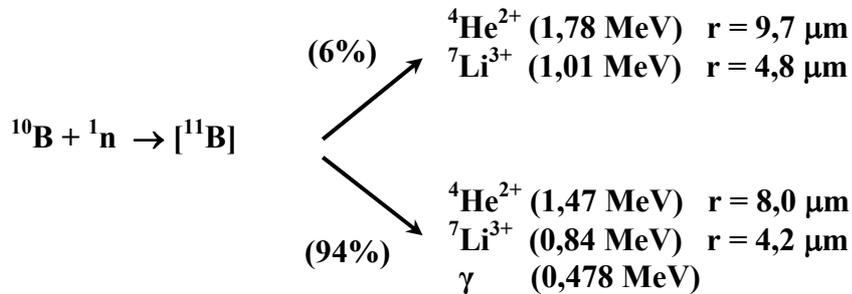
O feixe de nêutrons epitérmicos é utilizado no tratamento do câncer cerebral porque possui boa capacidade de penetração no tecido, podendo alcançar até 8 cm (BINNS, et al, 2005). A faixa de energia epitérmica permite que os nêutrons atravessem a pele, o crânio e alcancem regiões profundas no cérebro, facilitando assim, o tratamento de tumores que estão localizados em regiões de difícil acesso.

Após interagirem com o tecido humano os nêutrons são termalizados, alcançado o alvo (tumor) quando encontram-se na faixa térmica. A interação do nêutron térmico com o átomo de  $^{10}\text{B}$ , cuja concentração é maior na região do tumor, tem como produto a reação nuclear do tipo  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ , a qual libera duas partículas carregadas energeticamente, uma partícula alfa ( $^4\text{He}$ ) e o átomo de lítio ( $^7\text{Li}$ ), como mostra a Figura 1.1 (TJARKS, et al, 2007):



**Figura 1.1** Conceito básico da BNCT.

Essa reação nuclear, cuja seção de choque microscópica de absorção, para nêutrons térmicos, é de 3840 b (LAMARSH, 1978), pode ocorrer de duas maneiras:



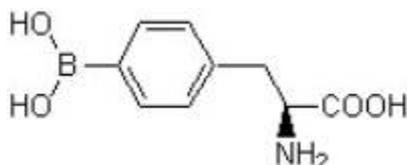
onde  $r$  representa o alcance da partícula no tecido humano.

Em 94% das reações, radiações gama são emitidas, com energia característica de 0,478 MeV. A energia restante é transferida em quase sua totalidade, i.e., 2,31 MeV que é convertida em energia cinética das partículas alfa e núcleo de  ${}^7\text{Li}$ . Todavia, 6% das reações dos nêutrons com o  ${}^{10}\text{B}$  decaem para o estado fundamental (ORENGO, 2005).

A alta transferência linear de energia (LET - “Linear Energy Transfer”), ocorrida na reação  ${}^{10}\text{B}(n,\alpha){}^7\text{Li}$  gera ionização e excitação dentro da célula cancerosa que, em consequência deste fato, se rompe causando a destruição do tumor. Por isso, a diferença da deposição de boro nas células cancerosas, em relação às células sadias é de suma importância na BNCT (IAEA, 2001).

Esse diferencial se justifica devido a maior atividade metabólica do tumor, em relação ao tecido adjacente chegando a ser de 1:3 a 1:4 no tecido sadio em relação ao tumor (CAMPOS, 2000). Portanto, o sucesso da terapia está condicionado à habilidade bioquímica do composto borado de se acumular preferencialmente no tecido tumoral, assim como, à fluência de nêutrons térmicos no tumor para que a reação de captura neutrônica ocorra em abundância.

O composto borado utilizado atualmente é o borofenilalanina (BPA-frutose), um aminoácido contendo um átomo de boro que foi sintetizado para tratar melanomas e é aplicado também no tratamento de tumores cerebrais. Sua fórmula estrutural está representada na Figura 1.2.



**Figura 1.2** Estrutura química do p-borofenilalanina (BPA).

O composto p-borofenilalanina tem baixa toxicidade e alcança uma razão de concentração sangue-tumor de 1:3,5 a 1:4, acarretando menor dano ao tecido sadio.

Os parâmetros adequados para a BNCT são: concentração intracelular de  $10^9$  átomos de  $^{10}\text{B}$  por célula tumoral, 10 reações de captura neutrônica por célula e fluência de nêutrons térmicos da ordem de  $10^{13}$  n/cm<sup>2</sup> na região do tumor (CAMPOS, 2000).

O principal campo de atuação da terapia acima descrita são os astrocitomas<sup>1</sup> de alto grau. Esses tumores originam-se em células suportes dos neurônios, as células gliais<sup>2</sup>. Essas células sofrem frequentemente mitose e são suscetíveis a um acúmulo de danos, e conseqüentemente o aparecimento de células cancerosas (MARTINEZ, 1990, ROGUS, 1994). Esse tipo de tumor representa 40% de todos os tumores cerebrais e provoca grandes mudanças na aparência das células normais (SOUZA, 2003). Quando tais mudanças são acompanhadas de necrose, o astrocitoma é denominado glioblastoma multiforme (GBM).

---

<sup>1</sup> Astrocitoma é um tumor cerebral, constituído por células gliais (neuroglia) adultas denominadas astrócitos (RAFE, 2002).

<sup>2</sup> Células gliais são células do tecido neurológico (RAFE, 2002).

O GBM é um tipo de câncer cerebral maligno, altamente agressivo e de difícil tratamento. É considerado um neoplasma infiltrante<sup>3</sup> e um tumor incontrolável, mas incapaz de promover metástase fora do cérebro (CAMPOS, 2000). Os danos causados por esse tipo de tumor comprometem o controle do equilíbrio e da coordenação motora.

O glioblastoma multiforme corresponde recentemente a metade dos diagnósticos primários de tumores cerebrais, no noroeste da Europa e nos Estados Unidos, isto é, 2 a 3 casos a cada 100.000 pessoas, anualmente. A maior incidência de casos é em pessoas entre 45 e 55 anos, sendo que a partir dos 50 anos de idade a taxa de sobrevivência diminui drasticamente: 10% dos pacientes sobrevivem cerca de 2 anos, e em somente 1% dos casos a sobrevivência é de 5 anos. A sobrevivência média é menor que 1 ano após o diagnóstico (VAN RIJ, et al, 2005).

A cura do GBM é difícil, o tratamento é paliativo e consiste em cirurgia, para reduzir o volume tumoral e radioterapia, irradiações fracionadas com feixes externos de raios-X. A desvantagem da cirurgia é que, em certos casos, é impossível remover todo o tumor sem causar danos ao tecido sadio. A radioterapia convencional pode melhorar o tempo de sobrevivência, mas não pode curar o GBM, devido a baixa tolerância do tecido cerebral saudável em relação ao tumor. A quimioterapia é também bastante limitada, provavelmente porque os agentes citotóxicos<sup>4</sup> não podem penetrar a barreira sangue-cérebro em quantidades suficientes (VAN RIJ, et al, 2005).

Após a radioterapia convencional, são observadas reincidência das células cancerosas, bem como debilidade das funções cerebrais, uma vez que grande parte do tecido cerebral sadio é irradiado durante o tratamento e/ou lesado durante a cirurgia.

---

<sup>3</sup> Neoplasma infiltrante são células tumorais, malignas, que penetram no tecido (RAFE, 2002).

<sup>4</sup> Agentes citotóxicos são substâncias químicas que produzem lesões nas células provocando inclusive a sua morte (RAFE, 2002).

A BNCT é uma terapia promissora para o tratamento do glioblastoma multiforme, por ser uma técnica não invasiva, cujo princípio baseia-se na seletividade entre o tumor e o tecido sadio, eliminando não somente o corpo principal do tumor, mas também depósitos de células tumorais (infiltrações) fora do corpo principal, preservando o tecido sadio nos arredores da região afetada, e alcançando taxas de sobrevivência de até 10 anos (IAEA, 2001), como mostram os estudos clínicos realizados nos Estados Unidos (BARTH, 2003), Europa e Japão (KAWABATA, et al, 2003).

## **1.2) Justificativa**

Embora se conheça relativamente pouco sobre a etiologia dos tumores cerebrais, acredita-se que fatores genéticos, hormonais e ambientais estejam envolvidos com o aumento de registros de casos no Brasil, principalmente entre os idosos (MONTEIRO e KOIFMAN, 2003). A utilização da BNCT em tratamentos de tumores cerebrais ainda não faz parte da realidade brasileira. Os custos associados à terapia são bastante elevados, por exemplo, a aplicação por paciente em um ensaio clínico chega a 10 mil dólares considerando o tempo de uso do reator nuclear e o custo do composto radiosensibilizador (CAMPOS, 2000).

Na tentativa de tornar a terapia viável no Brasil, algumas alternativas estão sendo estudadas. Entre as possibilidades está a braquiterapia por califórnio-252 acoplada a terapia de captura de nêutrons (CHAVES e CAMPOS, 1996). Uma outra possibilidade consiste na modificação de alguns reatores de pesquisa para gerar o feixe de nêutrons adequado para a BNCT. No Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN-CNEN/SP) está em fase final de construção uma instalação junto ao reator IEA-R1 para pesquisas no campo envolvendo a terapia (SILVA, et al, 2005).

Outro projeto também encontra-se em andamento no Laboratório do Gerador de Nêutrons (LABEGN), da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM-RS) em parceria com o Centro Universitário Franciscano (UNIFRA), no Rio Grande do Sul, para a utilização do gerador de nêutrons em pesquisas em BNCT. Neste, testes clínicos em seres humanos estão estimados para iniciarem até 2012 (ORENGO, 2005).

Em algumas universidades brasileiras a terapia de captura de nêutrons pelo boro tem sido amplamente pesquisada. Tais pesquisas visam não somente o aprimoramento da terapia, mais também buscar meios de torná-la uma realidade, como é o caso das desenvolvidas por (CAMPOS, 2000) na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Na América do Sul, a Argentina utiliza o reator RA-6 do Centro Atômico de Bariloche (CAB) para realizar tratamentos clínicos em BNCT (LIBERMAN, 2003).

A terapia de captura de nêutrons pelo boro foi sendo aperfeiçoada ao longo do tempo. Os avanços na química possibilitam a descoberta de compostos a base de  $^{10}\text{B}$  que melhoram a seletividade na região do tumor. Os estudos da Física de Reatores proporcionam modificações específicas nos reatores, para atenderem aos padrões exigidos pela terapia.

A Física e a Engenharia Nuclear contribuem com o desenvolvimento de novos equipamentos de diagnósticos, que tornam possível a determinação da área e da profundidade do tumor com altíssima precisão, bem como a utilização da espectrometria direta por raios gama, que fornece dados mais precisos da concentração de boro no tumor e no sangue antes da irradiação. Todas essas áreas do conhecimento, além do desenvolvimento dos computadores tornam a BNCT uma alternativa de tratamento viável.

Atualmente, em países como Estados Unidos, Japão e outros da Europa existem grupos de pacientes que são tratados com a BNCT e os resultados obtidos tem sido satisfatórios, o mesmo ocorre na Austrália e na Argentina (LIBERMAN, 2003).

A radiobiologia da BNCT é bastante complexa. Isto se justifica porque o campo de radiação em BNCT consiste, separadamente, da dose de vários componentes, com diferentes propriedades físicas e efeitos biológicos. O valor da dose devido à radiação dos componentes varia em função de alguns fatores, tais como: a concentração de boro na região do tumor, o tipo de composto borado, intensidade do feixe de nêutrons oriundos da fonte e a posição do tumor dentro da região de interesse (IAEA, 2001).

Outro fator relevante é o tempo de permanência no organismo do composto a base de boro. Esse tempo é diferenciado em cada indivíduo, por esse motivo, o planejamento do tratamento não pode ser o mesmo para todos os pacientes. Em certos casos, nos quais a intensidade do feixe de nêutrons é baixa (tempo de irradiação longo), faz-se necessário o monitoramento da concentração de  $^{10}\text{B}$  no sangue e, muitas vezes o planejamento é refeito para atender as necessidades do paciente.

Se um paciente fosse submetido, na prática, aos diversos experimentos que são realizados, até se obter o melhor planejamento de seu tratamento, receberia doses acima do necessário, as quais acarretariam danos a sua saúde. Uma alternativa, utilizada para resolver esse problema, é a modelagem computacional (IAEA, 2001).

Um dos estudos que podem ser realizados na simulação de um planejamento de tratamento é a análise de sensibilidade. A análise de sensibilidade é um instrumento útil em diversas áreas científicas, principalmente nas que utilizam a simulação computacional como ferramenta de cálculo e, tem por objetivo verificar o efeito da variação dos parâmetros, de um modelo ou fenômeno, no resultado final da simulação.

Em BNCT, a análise de sensibilidade permite verificar as variações da concentração de boro no tumor, da energia dos nêutrons incidentes, do posicionamento do tumor no cérebro e, seus possíveis efeitos no organismo do paciente.

A simulação de um tratamento via BNCT é frequentemente realizada por meio do código computacional MCNP (*Monte Carlo N-Particle Code*) (IAEA, 2001). O MCNP (X-5 MONTE CARLO TEAM, 2003) foi desenvolvido no *Los Alamos National Laboratory*, EUA, e usa o Método de Monte Carlo para simular situações diversas. Este método de simulação numérica é probabilístico e se baseia essencialmente na simulação de variáveis aleatórias (SOBOL, 1983).

Na simulação de um fenômeno físico, como por exemplo, a trajetória de uma partícula em um meio material, via MCNP, para se obter uma maior aproximação da realidade, faz-se necessário um número bastante elevado de histórias dessa partícula. A consequência desse fato é o elevado custo computacional (X-5 MONTE CARLO TEAM, 2003) despendido nessa simulação. Considerando que o planejamento do tratamento com BNCT é realizado por meio da simulação do comportamento dos nêutrons em um meio material, torna-se relevante para este processo precisão e rapidez.

### **1.3) Objetivos**

#### **1.3.1) Objetivo Geral**

Como foi visto anteriormente, para se obter o planejamento do tratamento em BNCT, alguns parâmetros, primordiais para o sucesso da terapia, tais como: concentração de boro no tumor, posicionamento do mesmo e a energia do feixe de nêutrons, são considerados. Por isso, faz-se necessário a realização de um estudo de sensibilidade em torno desses parâmetros, para que os mesmos possam ser testados, via

simulação computacional, e seus respectivos valores alterados, até que um resultado satisfatório seja encontrado.

O estudo de sensibilidade em torno da concentração de  $^{10}\text{B}$  na região do tumor é de suma importância na BNCT, pois é da energia liberada na interação dos nêutrons térmicos com o átomo de boro, a maior contribuição para a destruição das células cancerosas.

O objetivo desta tese é desenvolver um método baseado na teoria de perturbação generalizada (*Generalized Perturbation Theory* - GPT), para realizar estudos de sensibilidade nos cálculos de dose em BNCT, visando diminuir o custo computacional relacionado à realização destes cálculos.

### **1.3.2) Objetivos Específicos**

Utilizar a equação de transporte de nêutrons determinística para simular o transporte dos nêutrons no cérebro, tecido e tumor, discretizando a variável espacial por meio de um método numérico de diferenças finitas (*Diamond Difference* - DD) (LEWIS e MILLER, 1993), que utiliza as formulações de ordenadas discretas  $S_N$ , para a discretização da variável angular e multigrupo para a discretização da variável energia. Em primeira aproximação a geometria da cabeça é considerada plana, ou seja, geometria cartesiana bidimensional.

Desenvolver um método que tem por base a Teoria de Perturbação Generalizada, para calcular os coeficientes de sensibilidade, necessários à realização do estudo de sensibilidade em torno da concentração de boro no tumor, o qual é de suma importância para cálculo de dose em BNCT.

Implementar um programa computacional para realizar os cálculos referentes ao estudo de sensibilidade em BNCT.

Validar a metodologia proposta comparando os resultados deste trabalho com os obtidos pelo código computacional MCNP.

#### **1.4 )Metodologia e Organização da Pesquisa**

O trabalho de pesquisa deverá mostrar que o argumento, a seguir, é válido:

O método proposto, baseado na teoria de perturbação generalizada (GPT), proporciona a redução do custo computacional nos cálculos relacionados ao estudo de sensibilidade, necessários para a obtenção da taxa de dose absorvida em BNCT.

Para validar este argumento, faz-se necessário que seja realizada uma revisão bibliográfica, com respeito aos métodos utilizados para estudo de sensibilidade, assim como, para determinar a taxa de dose absorvida em BNCT. Esta pesquisa bibliográfica é apresentada no Capítulo 2, intitulado Fundamentação Teórica.

No Capítulo 3, são apresentados os procedimentos metodológicos utilizados para a obtenção dos resultados. Posteriormente, são apresentadas as simulações realizadas e seus respectivos resultados, dois estudos de caso e a comparação das simulações do método proposto, com as realizadas pelo MCNP. Estes resultados são apresentados no Capítulo 4.

Por fim, no Capítulo 5, as conclusões com respeito a este trabalho são apresentadas, assim como, as sugestões para trabalhos futuros.

## Capítulo 2

### Fundamentação Teórica

Este capítulo inicia-se com um breve relato sobre a evolução das pesquisas em BNCT ao longo do tempo e, em seguida, limita-se à apresentação dos principais conceitos teóricos necessários ao desenvolvimento do trabalho.

#### 2.1) Cronologia da BNCT

As pesquisas realizadas com o objetivo de verificar a viabilidade da utilização de nêutrons no tratamento de alguns tipos de câncer foram iniciadas logo após a descoberta do nêutron por Chadwick em 1932 (CHADWICK, 1932).

O conceito de terapia utilizando a captura de nêutrons (NCT - “*Neutron Capture Therapy*”) foi primeiro proposto por Goldhaber em 1934 (IAEA, 2001), que constatou a capacidade do átomo de  $^{10}\text{B}$  absorver nêutrons térmicos.

Gordon Locher foi o primeiro a propor o princípio da BNCT em 1936. Ele postulou que se o boro pode ser seletivamente concentrado no volume do tumor, então a exposição desse volume aos nêutrons térmicos, poderia resultar em uma elevada dose de radiação, no tumor, comparado ao tecido normal adjacente. Devido à afinidade do tecido cerebral com o boro, os primeiros estudos clínicos desenvolvidos tinham por objetivo aplicar a BNCT em pacientes portadores de tumores cerebrais, principalmente os portadores de GBM. Desde então, a busca de um composto, a base de boro, que tornasse a seletividade tecido-tumor viável para utilização da terapia, em tratamentos clínicos, foi o objetivo fundamental dos pesquisadores (LOCHER, 1936).

W.H.Sweet demonstrou em 1951 (SWEET, 1951), que o composto tetraborato de sódio (Borax) concentrava-se em células tumorais. Entre 1951 e 1961, estudos clínicos foram realizados no *Massachusetts General Hospital* e no *Brokhaven National Laboratory* (BNL), utilizando feixes de nêutrons térmicos, todavia a relação de concentração do Bórax no tumor e no sangue estava em escala de 1:1, significando nenhuma seletividade no tumor. Esse fato contribuiu para o fracasso da terapia, pois os pacientes tratados apresentaram seqüelas, sendo, na ocasião, a BNCT associada a uma redução da sobrevida dos pacientes.

Em 1960, o Dr. Hiroshi Hatanaka, do Instituto de Pesquisa *Shionogi* iniciou uma série de estudos clínicos no Japão (STATKIN, 1991). Na ocasião, o composto  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ , conhecido como BSH foi sintetizado. Este composto apresentou seletividade de 1:3 com respeito a relação sangue-tumor e, juntamente com um feixe de nêutrons térmicos, torna possível a retomada dos estudos em humanos (CAMPOS, 2000).

Nos anos 90, o “*New England Medical Center*” juntamente com o *Massachusetts Institute of Tecnology-MIT* criou um novo programa de estudos para a BNCT, com a meta de apoiar uma nova série de pesquisas clínicas. Um feixe de nêutrons epitérmicos e a boro-fenilalanina (BPA-frutose) são as ferramentas destes novos estudos que são divididos em duas fases (HARLING, 1997, KATZ, 1996).

As tentativas clínicas na fase I procuram encontrar os níveis de segurança e aceitabilidade da terapia (escalonamento da dose máxima aplicada ao tecido, avaliação da segurança no tratamento, definição da máxima toxicidade aceitável e estudo da farmaco-cinética do composto); enquanto, a fase II busca o nível de dose para controlar a doença (escalonamento de dose no tumor e dose controle) (CHADHA, 1998, MADOC-JONES, et al, 1996).

Desde a década de 90 inúmeras pesquisas sobre a dosimetria da BNCT vêm sendo desenvolvidas, pois, o estudo acerca da taxa de dose absorvida é imprescindível na elaboração de um planejamento de tratamento. Para calcular a dose absorvida durante a terapia considerada, faz-se necessário a obtenção do fluxo de nêutrons na região de interesse, no caso, o cérebro. Para o cálculo do fluxo de nêutrons considera-se a Teoria de Transporte de Nêutrons apresentada a seguir.

## 2.2) Teoria de Transporte de Nêutrons

O termo teoria de transporte é comumente usado para se referir à descrição matemática do transporte de partículas em um meio material. Tal teoria tornou-se um tópico extremamente importante na Física e na Engenharia, já que o transporte de partículas encontra-se presente em grande parte dos fenômenos físicos.

A teoria de transporte de nêutrons tem origem na equação de Boltzmann, formulada há mais de um século, primeiramente para o estudo da teoria cinética dos gases (LEWIS e MILLER, 1993). Essa teoria corresponde a uma descrição matemática aproximada da migração dos nêutrons em um meio material (DUDERSTADT e MARTIN, 1976), a qual envolve um conjunto de hipóteses simplificadoras, conduzindo a uma equação integro-diferencial linear, denominada equação de transporte de nêutrons, que descreve a relação entre as taxas de interação dos nêutrons com um meio material, definidas em um ponto do espaço de fase (ABREU, 1994).

A equação de transporte de nêutrons, em regime estacionário é definida da seguinte forma:

$$\hat{\Omega} \cdot \vec{\nabla} \phi(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) + \Sigma_t(\vec{r}, E) \phi(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) = S(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) \quad (2.1)$$

Esta equação modela matematicamente o fenômeno de transporte de nêutrons e de radiação. A quantidade  $\varphi(\vec{r}, E, \hat{\Omega})$  representa a população de nêutrons esperada na posição  $\vec{r}$ , que migra na direção  $\hat{\Omega}$ , vetor unitário que indica a direção e o sentido do vetor velocidade dos nêutrons e com energia cinética  $E$ . As quantidades  $\varphi(\vec{r}, E, \hat{\Omega})$  e  $\Sigma_t(\vec{r}, E)$  são respectivamente: o fluxo angular de nêutrons e a seção de choque macroscópica total do meio hospedeiro onde os nêutrons se propagam. O termo  $S(\vec{r}, E, \hat{\Omega})$  é o termo de fonte, e particularmente no presente trabalho, computa as contribuições das fontes externas e de espalhamento. Este termo, que também é definido como o termo de produção da equação de transporte de nêutrons, pode ser escrito da seguinte forma:

$$S(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) = S_{\text{ext}}(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) + S_s(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) \quad (2.2)$$

A fonte externa  $S_{\text{ext}}(\vec{r}, E, \hat{\Omega})$  representa a contribuição de todas as fontes de nêutrons que não são dependentes do fluxo de nêutrons no meio. A fonte de espalhamento  $S_s(\vec{r}, E, \hat{\Omega})$  representa a produção de nêutrons na posição  $\vec{r}$ , que viajam na direção  $\hat{\Omega}$  com energia  $E$ , resultante de interações de espalhamento entre nêutrons os núcleos dos átomos do meio material. Essa fonte de espalhamento pode ser representada na forma

$$S_s(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) = \int \int_{4\pi} \Sigma_s(\vec{r}, E' \rightarrow E, \hat{\Omega}' \rightarrow \hat{\Omega}) \varphi(\vec{r}, E', \hat{\Omega}') dE' d\hat{\Omega}' \quad (2.3)$$

A quantidade  $\Sigma_s(\vec{r}, E' \rightarrow E, \hat{\Omega}' \rightarrow \hat{\Omega})$  representa a seção de choque macroscópica diferencial para o espalhamento de nêutrons que viajam com energia  $E'$  na direção  $\hat{\Omega}'$  e passam a migrar com energia  $E$  e direção  $\hat{\Omega}$  após o espalhamento.

O primeiro termo do lado esquerdo da equação (2.1) é definido como termo de fuga de nêutrons. Ele representa a taxa de variação espacial do fluxo angular de nêutrons no processo de migração. O segundo termo do lado esquerdo da mesma equação representa a taxa total de colisões dos nêutrons com os núcleos dos átomos do meio material (ALVES FILHO, 1999).

A equação de transporte de nêutrons também pode ser escrita em forma compacta, por meio de um operador.

### 2.3) Operador de Transporte

A equação de transporte de nêutrons, neste trabalho é representada na forma compacta como sendo:

$$L\varphi(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) = S_{ext}(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) \quad (2.4)$$

onde o operador de transporte de nêutrons  $L$  é assim definido:

$$L = \hat{\Omega} \cdot \vec{\nabla}(\bullet) + \Sigma_t(\vec{r}, E)(\bullet) - \int \int_{4\pi} \Sigma_s(\vec{r}, E' \rightarrow E, \hat{\Omega}' \rightarrow \hat{\Omega})(\bullet) dE' d\hat{\Omega}' \quad (2.5)$$

A partir do cálculo do fluxo de nêutrons pode-se realizar o cálculo da taxa de absorção dos nêutrons devido ao  $^{10}\text{B}$ , importante para o cálculo de dose em BNCT.

## 2.4) Cálculo de Dose em BNCT

A radiobiologia da BNCT é mais complexa do que a radiobiologia de outras modalidades de terapia de radiação. Isto se justifica porque o campo de radiação em BNCT consiste, separadamente, da dose de vários componentes, com diferentes propriedades físicas e efeitos biológicos. O valor da dose devido à radiação dos componentes varia de acordo com os seguintes fatores: quantidade de boro, tipo de composto borado e posição do tumor dentro da região de interesse (IAEA, 2001).

A dose induzida pela BNCT é uma combinação complexa de vários efeitos no tecido, que variam de acordo com a energia do nêutron incidente. Para o planejamento do tratamento de um paciente e propósitos de dosimetria, o campo de radiação é dividido em quatro componentes de doses primárias:

- I) Dose devido aos raios gama ( $D_\gamma$ );
- II) Dose devido aos nêutrons ( $D_n$ );
- III) Dose devido a alta transferência linear de energia (LET) dos prótons, na reação de captura do nitrogênio ( $D_p$ );
- IV) Dose devido as partículas alfa e núcleos de  ${}^7\text{Li}$  gerados pela captura de nêutrons pelo  ${}^{10}\text{B}$  ( $D_B$ ).

A dose devido aos raios gama, com energia de 2,2 MeV, induzido no tecido por meio da reação  ${}^1\text{H}(n,\gamma){}^2\text{H}$ , constitui a principal parte da exposição gama durante o tratamento. Em regiões mais profundas dentro do corpo humano, pode ser uma ou até duas ordens de magnitude maior que a dose provocada pela reação  ${}^{14}\text{N}(n,p){}^{14}\text{C}$ . Isso

ocorre ao longo percurso desta radiação no tecido, e, como conseqüência, quase toda energia é depositada longe do tecido tumoral (SOUZA, 2003).

Os nêutrons epitérmicos (distribuição de energia entre 1 eV e 10 keV) e rápidos (energias acima de 10 keV) interagem com os elementos H, O e C por espalhamento elástico através das reações  $H(n,n')H$ ,  $O(n,n')O$  e  $C(n,n')C$ , com produção de prótons de recuo por parte dos átomos de hidrogênio.

Da interação do átomo de  $^{10}\text{B}$  com nêutrons térmicos, resulta a reação  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  que libera a energia necessária para a destruição das células cancerosas. A dose devida a esta reação nuclear é a principal contribuição para a dose total em BNCT.

#### 2.4.1) Taxa de dose devido a cada reação nuclear da BNCT

A taxa de dose absorvida associada a cada reação nuclear é considerada individualmente como sendo (MARASHI, 2000):

(a) Reação  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$

(b) Reação  $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$

As taxas de doses absorvidas das reações (a) e (b), em gray (Gy) por unidade de tempo podem ser calculadas da seguinte forma:

$$D(\vec{r}) = c \phi_g(\vec{r}) \sigma_g^i NA(\vec{r}) E_T \quad (2.6)$$

onde  $D(\vec{r})$  é a taxa de dose absorvida no ponto  $\vec{r}$  do meio em Gy/h,  $\phi_g(\vec{r})$  é o fluxo escalar de nêutrons térmicos no ponto  $\vec{r}$  em  $\text{n/cm}^2.\text{s}$ ,  $NA(\vec{r})$  é o número de núcleos/gr

do material específico no ponto  $\vec{r}$ ,  $\sigma_g^i$  é a seção de choque microscópica do tipo  $i$  para nêutrons térmicos em  $\text{cm}^2$ ,  $E_T$  é a energia liberada na reação em MeV e o índice  $g$  é o grupo de energia onde o nêutron é considerado térmico. A constante  $c = 5,76 \times 10^{-7}$  é o coeficiente de conversão, convertendo MeV/gr.s para Gy/h.

A reação  $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ , seção de choque de 1,91b (LAMARSH, 1978), proporciona uma deposição de dose local, liberando prótons com energia de 0,6 MeV, com um percurso de 10  $\mu\text{m}$  no tecido, ficando o carbono-14 com 0,004 MeV.

(c) Reação  $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$

A reação  $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ , seção de choque de 0,333b (LAMARSH, 1978), é responsável pela deposição de dose em regiões distantes do tecido tumoral. Os raios gama de 2,2 MeV podem percorrer vários centímetros através do tecido, e podem sair facilmente do volume irradiado.

A taxa de dose absorvida nesta reação é calculada da seguinte forma:

$$D(\vec{r}) = c G_g(\vec{r}) E_{\gamma,g} \left( \frac{\mu_{\text{en}}}{\rho} \right)_{g,\text{med}} \quad (2.7)$$

onde  $G_g(\vec{r})$  é a quantidade de gamas provenientes da reação  $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$  no ponto  $\vec{r}$ , cuja energia pertence ao grupo  $g$ ,  $E_{\gamma,g}$  é a energia dos raios gama no grupo  $g$  em MeV e  $(\mu_{\text{en}}/\rho)_{g,\text{med}}$  é o coeficiente de absorção de energia por unidade de massa do meio no ponto  $\vec{r}$ , obtido da seguinte forma:

$$\left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_{g,med} = \sum_{i=1}^N W_i \left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_{g,i} \quad (2.8)$$

onde  $(\mu_{en}/\rho)_{g,i}$  é o coeficiente de absorção de energia por unidade de massa do isótopo  $i$  para um raio gama do grupo  $g$  de energia,  $W_i$  é a porcentagem da abundância isotópica no meio e  $N$  é o número de isótopos do meio no ponto de interação.

(d) Outras reações  $(n,\gamma)$

Uma vez que os nêutrons térmicos podem ser absorvidos por quase todos os isótopos no meio, a taxa de dose devido as reações  $^{16}\text{O}(n,\gamma)^{17}\text{O}$ ,  $^{14}\text{N}(n,\gamma)^{15}\text{N}$  e  $^{12}\text{C}(n,\gamma)^{13}\text{C}$  podem ser calculadas e comparadas com a taxa de dose da reação  $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ .

(e) Nêutrons rápidos

A taxa de dose absorvida devido aos nêutrons rápidos pode ser calculada pela seguinte equação:

$$D(\vec{r}) = c \sum_{i=1}^N NA_i(\vec{r}) \sum_{g=1}^G \left\{ \phi_g(\vec{r}) \sum_{g'=1}^G \sigma_i^{g \rightarrow g'}(E_g^i - E_{g'}^i) \right\} \quad (2.9)$$

onde  $\sigma_i^{g \rightarrow g'}$  é a seção de choque microscópica de espalhamento elástico dos nêutrons do grupo de energia  $g$  para  $g'$  em  $\text{cm}^2$  ao interagir com o núcleo  $i$ ,  $NA_i$  é o número de núcleos  $i/\text{gr}$ , e  $E^i$  é a energia do núcleo de recuo em MeV.

## 2.5) Teoria de Perturbação

A teoria da Perturbação é um formalismo matemático utilizado na realização da análise de sensibilidade de alguns fenômenos físicos. Esta teoria teve um papel importante desde o início dos estudos da Física Nuclear. Sua aplicação inicial foi concentrada no campo da Física de Reatores. Na época, (WIGNER, 1945) realizou os primeiros estudos sobre os efeitos de pequenas perturbações em sistemas nucleares, estimulando o interesse de outros pesquisadores para essa área.

Alguns fatores contribuíram para o sucesso do formalismo da teoria de perturbação na comunidade científica, tais como: a importância da análise de sensibilidade nos estudos relativos à segurança de plantas nucleares; a redução do tempo computacional na simulação de alguns problemas complexos envolvendo a Física de Reatores; a praticidade na resolução de alguns problemas relevantes envolvendo a termo hidráulico de reatores nucleares (LIMA, et al, 1998), entre outros.

Os trabalhos realizados por (USACHEV, 1964) e (GANDINI, 1967) definiram a base da teoria da perturbação generalizada (GPT), para estudos de sensibilidade na Física de Reatores, usando o conceito de conservação da função importância (LIMA et al, 1998).

Um formalismo diferencial mais rigoroso da teoria de perturbação para sistemas de equações não lineares foi estabelecido por (CACUCI et al, 1980). Os trabalhos mais recentes, (LIMA, 1990), aplicam o formalismo da teoria de perturbação para estudos de sensibilidade em reatores PWR.

O formalismo da teoria de perturbação pode ser classificado em três categorias básicas:

- i) Formalismo Variacional (LEWINS, 1965) e (STACEY Jr., 1972);

- ii) Formalismo Diferencial, baseado no uso da função adjunta, adotado por (OBLOW, 1978) e (WEBER, et al, 1979), incluindo aqui o formalismo matricial desenvolvido por (CACUCI et al, 1980);
- iii) Formalismo da Teoria de Perturbação Generalizada (GPT), baseado no princípio de conservação da função importância, adotado por (USACHEV, 1964) e (GANDINI, 1967, 1982, 1987).

Todos os formalismos descritos acima conduzem às mesmas expressões de coeficientes de sensibilidade. Portanto, a escolha do formalismo matemático a ser utilizado dependerá do problema proposto (LIMA et al, 1998).

### **2.5.1) Formalismo da Teoria de Perturbação Generalizada**

A teoria de perturbação generalizada (GPT) é um método matemático, heurístico, utilizado na análise de sensibilidade de alguns fenômenos físicos. O formalismo da GPT usa o conceito de importância e o seu princípio de conservação da função importância em relação a campos lineares ou não lineares. Foi primeiramente adotado por (USACHEV, 1964), em seus estudos, e depois extensivamente utilizado por (GANDINI, 1967), em suas pesquisas na área da física de reatores.

O conceito de função importância, na GPT (GANDINI, 1967, 1987), é unicamente definido com respeito à quantidades integrais mensuráveis, como por exemplo, a taxa de absorção de nêutrons em uma região determinada, a quantidade de plutônio no núcleo do reator ao final do ciclo, detecção de acidentes envolvendo barras

de controle, etc. Este método foi primeiro derivado com respeito ao campo da densidade linear de nêutrons e depois foi estendido a outros campos. Para todos esses campos, a equação que governa a função importância é obtida diretamente, considerando que a resposta da contribuição de uma partícula (nêutron, núcleo ou fóton), introduzida em um sistema do espaço de fase, em um determinado tempo inicial  $t_i$ , é conservada até um tempo final  $t_F$  (princípio da conservação da função importância). Esta teoria é apresentada a seguir com base em (GANDINI, 1987).

Seja a quantidade integral  $Q$ , que representa a contribuição de um nêutron em um processo arbitrário detectável, definida como:

$$Q = \langle S^+(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) \varphi(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) \rangle \quad (2.10)$$

onde  $S^+(\vec{r}, E, \hat{\Omega})$  representa a sensibilidade no detector,  $\varphi(\vec{r}, E, \hat{\Omega})$  é o fluxo angular de nêutrons, solução da equação (2.4), e,

$$\langle (\cdot) \rangle \equiv \int_V \int_{4\pi} \int_0^\infty (\cdot) dE d\hat{\Omega} dV \quad (2.11)$$

Suponhamos que um nêutron, com energia  $E$  e caminhando na direção  $\hat{\Omega}$ , em um determinado tempo  $t$ , seja introduzido em um sistema na posição  $\vec{r}$ . Um aumento no fluxo angular de nêutrons resultará em um aumento  $\delta Q$  da quantidade integral  $Q$  considerada. Esta variação pode ser produzida diretamente por este mesmo nêutron ou, diante de um sistema multiplicativo, pela sua provável prole (princípio de conservação de importância). Logo, define-se o aumento  $\delta Q$  como a importância do nêutron. Esta

importância pode ser denotada por  $\psi^*(\vec{r}, E, \hat{\Omega})$ , que é uma função que possui dependência no espaço, ângulo e energia, correspondendo ao nêutron que foi inserido no sistema.

A função importância é, tal que,  $\psi^*(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) = 0$  para  $t > t_F$ . Com isso, os nêutrons que são adicionados no sistema em um tempo  $t > t_F$  não contribuem para o valor da quantidade integral  $Q$ .

A equação que governa a função importância é:

$$L^* \psi^*(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) = S^+(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) \quad (2.12)$$

Sendo  $L^*$  o operador adjunto de transporte de nêutrons definido como:

$$L^* = -\hat{\Omega} \cdot \vec{\nabla}(\bullet) + \Sigma_t(\vec{r}, E)(\bullet) - \int_{4\pi}^{\infty} \Sigma_s(\vec{r}, E \rightarrow E', \hat{\Omega} \rightarrow \hat{\Omega}')(\bullet) dE' d\hat{\Omega}' \quad (2.13)$$

Considerando o sistema linear e o conceito de importância, é possível obter a seguinte relação:

$$Q = \langle S^+(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) \varphi(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) \rangle = \langle \psi^*(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) S(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) \rangle \quad (2.14)$$

onde  $S(\vec{r}, E, \hat{\Omega})$  é definido em (2.2).

Esta relação é conhecida como “Relação de Reciprocidade de Fontes” (GANDINI, 1987).

O interesse principal, ao realizar-se a análise de sensibilidade de um fenômeno físico, é avaliar a variação  $\delta Q$  da quantidade integral  $Q$  em função da perturbação  $\delta p_i$  do conjunto de parâmetros  $p_i (i = 1, 2, \dots, I)$ , que são relevantes neste fenômeno. A variação  $\delta Q$  pode ser definida como:

$$\delta Q = \int_{t_0}^{t_F} \left\{ \sum_i \frac{\partial Q}{\partial p_i} \delta p_i + \frac{1}{2!} \sum_{i,j} \frac{\partial^2 Q}{\partial p_i \partial p_j} \delta p_i \delta p_j + \frac{1}{3!} \sum_{i,j,k} \frac{\partial^3 Q}{\partial p_i \partial p_j \partial p_k} \delta p_i \delta p_j \delta p_k + \dots \right\} \quad (2.15)$$

Os coeficientes de sensibilidade, considerando  $\frac{\delta Q}{Q}$ , são assim definidos:

$$\alpha_i \equiv \frac{p_i}{Q} \int_{t_0}^{t_F} \frac{\partial Q}{\partial p_i} dt \quad (2.16)$$

$$\beta_{i,j} \equiv \frac{1}{2!} \left( \frac{p_i p_j}{Q} \int_{t_0}^{t_F} \frac{\partial^2 Q}{\partial p_i \partial p_j} dt \right) \quad (2.17)$$

$$\eta_{i,j,k} \equiv \frac{1}{3!} \left( \frac{p_i p_j p_k}{Q} \int_{t_0}^{t_F} \frac{\partial^3 Q}{\partial p_i \partial p_j \partial p_k} dt \right) \quad (2.18)$$

⋮

logo,

$$\frac{\delta Q}{Q} = \sum_i \alpha_i \frac{\delta p_i}{p_i} + \sum_{i,j} \beta_{i,j} \frac{\delta p_i \delta p_j}{p_i p_j} + \sum_{i,j,k} \eta_{i,j,k} \frac{\delta p_i \delta p_j \delta p_k}{p_i p_j p_k} + \dots, \quad (2.19)$$

onde  $\alpha_i$ ,  $\beta_{i,j}$  e  $\eta_{i,j,k}$  são os coeficientes de sensibilidade de primeira, segunda e terceira ordens, respectivamente.

A aplicação da GPT para determinar os coeficientes de sensibilidade em BNCT foi realizada por (BLANCO, et al, 1998). Neste trabalho, os autores consideram geometria unidimensional (Esférica), água e água borada para simular o tecido humano e o tumor, respectivamente, equação de difusão de nêutrons, código Truco (Transporte Unidimensional Código Optimizado  $S_N$ ) (BLANCO, et al 1991) que resolve as equações de difusão e transporte de nêutrons. Os resultados obtidos pela GPT (coeficientes de sensibilidade) foram comparados somente com os obtidos pelo método direto, de modo que nenhuma análise de sensibilidade, cálculo da taxa de dose absorvida e comparação com o código MCNP foram realizados.

## **2.6) Cálculo da Taxa de Absorção de Nêutrons**

O estudo de sensibilidade em BNCT é devido, principalmente, a variação da concentração de boro no tumor. Por isso, faz-se necessário o cálculo da taxa de absorção de nêutrons pelo boro, não somente na região do tumor, como também, nas regiões adjacentes. É por meio destes cálculos que se pode avaliar se a concentração de boro, na região do tumor, é adequada para um dado paciente, análise esta que deve ser realizada antes do início do tratamento e se a energia dos nêutrons incidentes é suficiente, pois, para o sucesso da terapia, os mesmos devem alcançar o tumor com energias na faixa térmica. Os cálculos referentes à taxa de absorção de nêutrons pelo boro no cérebro (tecido e tumor) serão realizados a seguir com base na teoria de perturbação generalizada.

A taxa de absorção de nêutrons devido ao  $^{10}\text{B}$  é calculada de seguinte forma:

$$T_{a,R} = \int_{A_R} \int_{4\pi} \int_0^{\infty} S^+(x, y, E, \hat{\Omega}) \varphi(x, y, E, \hat{\Omega}) dE d\hat{\Omega} dA \quad (2.20)$$

onde  $R$  é a região do cérebro,  $A_R$  é uma determinada área localizada no cérebro,  $\varphi(x, y, E, \hat{\Omega})$  é o fluxo angular de nêutrons no ponto  $(x, y)$  pertencente a  $A_R$ , o qual é solução da equação (2.4) para geometria cartesiana bidimensional. A sensibilidade do detector na região  $A_R$  de interesse é representada por  $S^+(x, y, E, \hat{\Omega})$ , de modo que,

$$S^+(x, y, E, \hat{\Omega}) = \begin{cases} \Sigma_a(x, y, E) & \text{para } (x, y) \in A_R \\ 0 & \text{para } (x, y) \notin A_R \end{cases} \quad (2.21)$$

para

$$\Sigma_a(x, y, E) \equiv N_B \sigma_a^B(x, y, E) \quad (2.22)$$

onde  $\Sigma_a(x, y, E)$  é a seção de choque macroscópica de absorção do  $^{10}\text{B}$  no ponto  $(x, y)$  da região  $A_R$ ,  $N_B$  e  $\sigma_a^B(x, y, E)$  são a densidade atômica e a seção de choque microscópica de absorção do  $^{10}\text{B}$  no ponto  $(x, y)$  da região  $A_R$ , respectivamente. A equação (2.20) discretizada em multigrupo de energia torna-se:

$$\begin{aligned}
T_{a,R} &= \sum_{g=1}^G \int_{A_R} \Sigma_{a,g}(x,y) \phi_g(x,y) dA = \\
&= \sum_{g=1}^G \sum_{i,j \in R} \int_{A_{i,j}} \Sigma_{a,g}(x,y) \phi_g(x,y) dA = \\
&= \sum_{g=1}^G \sum_{i,j \in R} \Sigma_{a,g}^R \bar{\phi}_g^{-i,j} A_{i,j}
\end{aligned} \tag{2.23}$$

Já que,

$$\begin{aligned}
\bar{\phi}_g^{-i,j} &\equiv \frac{1}{A_{i,j}} \int_{A_{i,j}} \phi_g(x,y) dA = \frac{1}{A_{i,j}} \int_{A_{i,j}} \int_{4\pi} \varphi(x,y,\hat{\Omega}) d\hat{\Omega} dA = \\
&= \sum_m \omega_m \left\{ \frac{1}{A_{i,j}} \int_{A_{i,j}} \varphi_{m,g}(x,y) dA \right\}
\end{aligned} \tag{2.24}$$

ou seja,

$$\bar{\phi}_g^{-i,j} = \sum_m \omega_m \bar{\Phi}_{m,g,i,j} \tag{2.25}$$

para  $m$  ordenadas discretas e seus correspondentes pesos  $\omega_m$ .

Para cada reação ocorrida entre nêutrons e boro está relacionada a deposição de energia devido ao átomo de  ${}^7\text{Li}$  e a partícula  $\alpha$ . Por este motivo, torna-se necessário o cálculo da taxa de dose absorvida, no tumor, equação (2.6), para o caso da reação  ${}^{10}\text{B}(n,\alpha){}^7\text{Li}$ . Sendo assim, análise de sensibilidade em torno da taxa de absorção dos nêutrons pelo boro-10 serve como auxiliar na realização do planejamento do tratamento dos pacientes que serão submetidos a BNCT, pois fornece uma estimativa da quantidade de reações  ${}^{10}\text{B}(n,\alpha){}^7\text{Li}$ , por unidade de tempo.

Com esta teoria, pode-se realizar a análise de sensibilidade e em seguida, os cálculos das taxas de absorção de nêutrons devido a concentração do  $^{10}\text{B}$ . Na seqüência é mostrada a metodologia utilizada na realização desse trabalho.

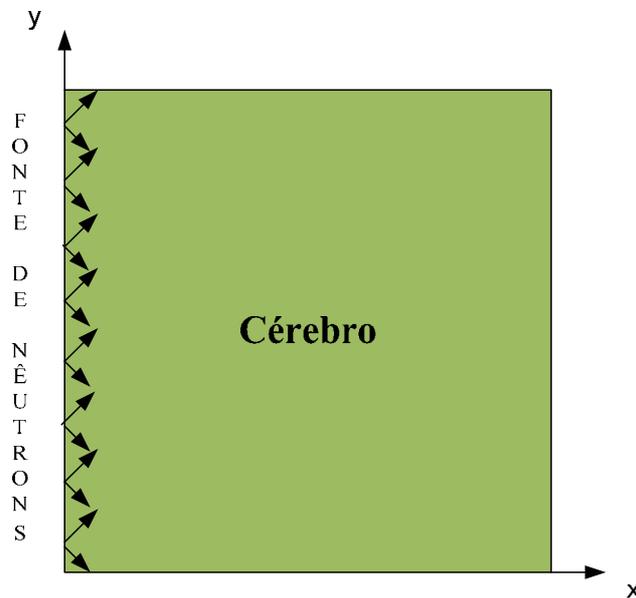
## Capítulo 3

### Metodologia

Neste capítulo será apresentada a metodologia utilizada para realizar a análise de sensibilidade em função da concentração do  $^{10}\text{B}$ , necessária para o planejamento de tratamento em BNCT.

#### 3.1) Configuração Geométrica

A configuração geométrica adotada neste trabalho é a cartesiana bidimensional, de modo que, o cérebro é representado por meio de um quadrado como mostra a Figura 3.1:



**Figura 3.1.** Configuração geométrica idealizada do cérebro.

O quadrado que representa o cérebro é dividido em quadrados menores, os quais representam diferentes regiões e, em uma delas o tumor está localizado. As setas do lado esquerdo do plano cartesiano, eixo das ordenadas, representam a direção do feixe de nêutrons provenientes de uma fonte em linha. Estes nêutrons penetram no sistema e interagem com os núcleos dos átomos constituintes do material existente no meio.

Para simular o tecido cerebral, leva-se em consideração os principais elementos componentes do tecido humano, são eles: hidrogênio, oxigênio, nitrogênio e carbono. E, para simular o tumor, além dos elementos já citados, é considerado o boro-10. Portanto, faz-se necessário a obtenção dos dados nucleares correspondentes aos componentes que serão considerados.

### **3.2) Obtenção dos Dados Nucleares**

Como os resultados das simulações realizadas com o método proposto neste trabalho são comparados com os obtidos pelo código MCNP, considera-se os mesmos 30 grupos de energia adotados pelo código. Porém, devido ao fato do MCNP não permitir acesso livre as suas bibliotecas de dados nucleares, não pôde-se considerar a mesma biblioteca de seção de choque, para multigrupo de energia, adotada pelo código MCNP.

Para obter-se os dados necessários para a realização dos cálculos propostos nesta tese, os conjuntos de seções de choque multigrupo foram gerados no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN-CNEN/SP) com a colaboração do professor ADMIR DOS SANTOS, o qual utilizou, inicialmente, o programa NJOY (MAC FARLANE et al, 1982) para o pré-processamento dos dados nucleares contidos nas bibliotecas, avaliados em uma estrutura de 30 grupos de energia (faixa de energia análoga a considerada pelo código MCNP). Em seguida utilizou-se o programa

AMPXR (FERREIRA, 1989) para efetuar a compatibilização de formato entre os programas NJOY e AMPX-II (GREENE, 1976). As matrizes de espalhamento foram calculadas com o sistema AMPX-II utilizando-se módulos NITAWL e DIAL.

Os dados nucleares referentes aos elementos que compõem o tecido humano e o tumor, obtidos por meio da biblioteca ENDF/B-VI.8. (NEA, 1989), foram então organizados, e utilizados como entrada do código de transporte de nêutrons (ABREU, 1994).

### **3.3) Modificação do Código Computacional**

O código de transporte de nêutrons (ABREU, 1994) utilizado não foi elaborado especificamente para este trabalho, mas sim, para simular o transporte de nêutrons em reatores nucleares, resolvendo inicialmente problemas de autovalor. Posteriormente foi modificado para resolver problemas de fonte fixa para atender as necessidades do trabalho desenvolvido por (GARCIA, 2004). Em ambos os casos o programa funcionou adequadamente, gerando resultados satisfatórios quando comparados com os dados reais de Angra I.

Para a realização dos cálculos referentes a análise de sensibilidade em BNCT o código mais uma vez foi modificado para atender as necessidades desta tese. Esta modificação consiste na inserção de algumas subrotinas necessárias para a obtenção, por exemplo, da taxa de absorção dos nêutrons em função da concentração do  $^{10}\text{B}$  em todas as regiões do cérebro, dos coeficientes de sensibilidade, do termo de fonte utilizado no cálculo da GPT.

### 3.4) Método Determinístico

Em função da complexidade de solução da equação de transporte de nêutrons, métodos determinísticos (DUDERSTADT e MARTIN, 1979; ALCOUFFE e O'DELL, 1986) são utilizados na obtenção de aproximações convenientes ao problema original. A formulação de ordenadas discretas ( $S_N$ ) para problemas multigrupo é uma das mais tradicionais aproximações convenientes ao problema linear de transporte de nêutrons (LEWIS E MILLER, 1993; ALCOUFFE e O'DELL, 1986). Essa formulação é baseada na descrição do transporte de nêutrons em  $M$  direções prescritas (ordenadas discretas) e na utilização de conjunto de quadraturas angulares para a aproximação dos termos de fonte de colisão e produção de nêutrons. A aproximação multigrupo tem por base a definição de  $G$  intervalos contíguos de energia (grupos de energias), nos quais são estimados valores médios dos parâmetros físicos-materiais e definidos os momentos energéticos do fluxo angular de nêutrons (ABREU, 1994).

Portanto, a formulação de ordenadas discretas para problemas multigrupo pode ser identificada como uma transformação do problema integro-diferencial linear do transporte de nêutrons, definido no espaço de fase original (sete variáveis independentes), em um sistema  $G \times M$  equações diferenciais parciais lineares, definido em um espaço de fase constituído por quatro variáveis independentes, sendo três associadas à posição dos nêutrons e uma variável temporal.

Métodos numéricos desempenham papel fundamental no contexto de ordenadas discretas (LEWIS E MILLER, 1993; ALCOUFFE e O'DELL, 1986). Esses métodos propiciam a obtenção de um sistema de equações lineares e algébricas cujas variáveis dependentes são momentos espaciais do fluxo angular de nêutrons definidos em um

conjunto discreto do espaço de fase a quatro variáveis independentes, para as M direções discretas e para os G grupos de energia em um instante de tempo t.

O método numérico apresentado neste trabalho é baseado em um trabalho desenvolvido no Programa de Engenharia Nuclear – PEN/COPPE/UFRJ. (ABREU, 1994). Este trabalho apresenta a solução numérica do problema linear do transporte de nêutrons independente do tempo, na formulação de ordenadas discretas, para o caso de fonte prescrita de nêutrons, como será mostrado na seqüência deste capítulo.

### 3.4.1) Equações Constitutivas do Problema de Ordenada Discretas

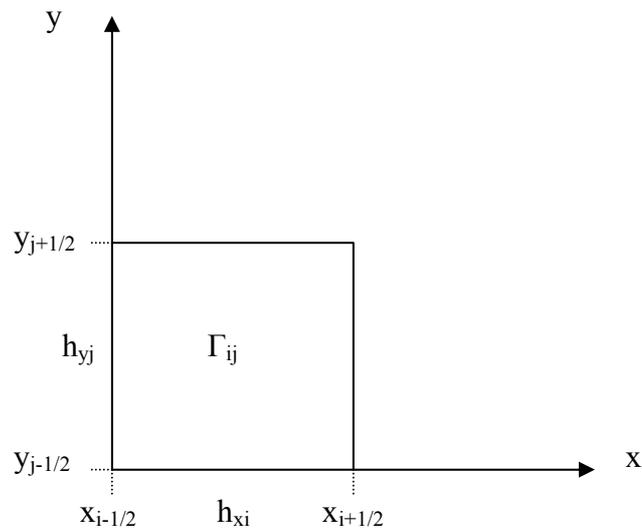
Considere as equações  $S_N$  multigrupo, independentes do tempo, definidas em um domínio bidimensional D, geometria retangular e coordenadas Cartesianas:

$$\mu_m \frac{\partial}{\partial x} \varphi_{m,g}(x,y) + \eta_m \frac{\partial}{\partial y} \varphi_{m,g}(x,y) + \Sigma_{t,g}(x,y) \varphi_{m,g}(x,y) = S_{m,g}(x,y) \quad (3.1)$$

para  $m = 1, M, M=N(N+2)/2$ ,

onde M é o número de ordenadas discretas, N é o grau da quadratura angular, (x,y) é o ponto do domínio bidimensional D e G é o número de grupos de energia. A quantidade  $\varphi_{m,g}(x,y)$  representa o fluxo angular de nêutrons do grupo de energia g que se deslocam na direção discreta  $(\mu_m, \eta_m)$  na posição espacial (x,y). O parâmetro  $\Sigma_{t,g}(x,y)$  é a seção de choque macroscópica total do grupo de energia g no ponto (x,y) e  $S_{m,g}(x,y)$  representa as fontes externa e anisotrópica de espalhamento demonstradas em (LEWIS e MILLER, 1993).

Considere uma grade de discretização espacial  $\Gamma$  definida no domínio bidimensional  $D$ . Essa grade é composta pela união de nodos retangulares contíguos  $\Gamma_{ij}$ . Cada nodo espacial  $\Gamma_{ij}$  possui dimensões  $h_{xi}$  e  $h_{yj}$  definidas nas direções Cartesianas  $x$  e  $y$  respectivamente. A Figura 3.2 mostra os elementos de definição de um nodo arbitrário pertencente à grade espacial  $\Gamma$ .



**Figura 3.2.** Elementos de definição de um nodo arbitrário.

O conjunto discreto de definição é constituído pelas faces e áreas de todos os nodos espaciais pertencentes à grade de discretização espacial.

Para a obtenção das equações constitutivas do método numérico de diferenças finitas (*Diamond Difference* - DD) (LEWIS e MILLER, 1993), integramos a equação (3.1) em um nodo arbitrário  $\Gamma_{ij}$  e obtemos as equações de balanço espacial para os momentos espaciais de ordem nula do fluxo angular de nêutrons,

$$\frac{\mu_m}{h_{x_i}} (\tilde{\varphi}_{m,g,i+\frac{1}{2},j} - \tilde{\varphi}_{m,g,i-\frac{1}{2},j}) + \frac{\eta_m}{h_{y_j}} (\hat{\varphi}_{m,g,i,j+\frac{1}{2}} - \hat{\varphi}_{m,g,i,j-\frac{1}{2}}) + \sum_{t,g}^{i,j} \bar{\varphi}_{m,g,i,j} = \bar{S}_{m,g,i,j} \quad (3.2)$$

para  $m = 1, M$  e  $g = 1, G$ ,

onde  $\tilde{\varphi}_{m,g,i\pm\frac{1}{2},j}$  é o fluxo angular de nêutrons do grupo de energia  $g$  que se deslocam na direção discreta  $(\mu_m, \eta_m)$  mediado nas faces: esquerda  $x_{i-\frac{1}{2}}$  e direita  $x_{i+\frac{1}{2}}$ ,  $\hat{\varphi}_{m,g,i,j\pm\frac{1}{2}}$  é o fluxo angular de nêutrons do grupo de energia  $g$  que se deslocam na direção discreta  $(\mu_m, \eta_m)$  mediado nas faces: inferior  $y_{j-\frac{1}{2}}$  e superior  $y_{j+\frac{1}{2}}$ , e os parâmetros físico-materiais do nodo  $\Gamma_{ij}$  são constantes. As quantidades  $\bar{\varphi}_{m,g,i,j}$  e  $\bar{S}_{m,g,i,j}$  são respectivamente os valores médios do fluxo angular de nêutrons e do termo de fonte no grupo de energia  $g$  para nêutrons que se deslocam na direção discreta  $(\mu_m, \eta_m)$ , no nodo  $\Gamma_{ij}$ , isto é,

$$\bar{\varphi}_{m,g,i,j} \equiv \frac{1}{h_{x_i} h_{y_j}} \int_{\Omega_{i,j}} \varphi_{m,g}(x, y) dx dy,$$

(3.3)

e

$$\bar{S}_{m,g,i,j} \equiv \frac{1}{h_{x_i} h_{y_j}} \int_{x_{i-1/2}}^{x_{i+1/2}} \int_{y_{j-1/2}}^{y_{j+1/2}} S_{m,g}(x, y) dx dy. \quad (3.4)$$

O método numérico DD se fundamenta em uma aproximação linear contínua para o fluxo angular de nêutrons, com deslocamento angular e energético (LEWIS E MILLER, 1993). Esse método numérico prescreve equações auxiliares da forma:

$$\bar{\varphi}_{m,g,i,j} = \frac{1}{2} (\tilde{\varphi}_{m,g,i+\frac{1}{2},j} + \tilde{\varphi}_{m,g,i-\frac{1}{2},j}) \quad (3.5)$$

e

$$\bar{\varphi}_{m,g,i,j} = \frac{1}{2} (\hat{\varphi}_{m,g,i,j+\frac{1}{2}} + \hat{\varphi}_{m,g,i,j-\frac{1}{2}}) \quad (3.6)$$

$m = 1, M, g = 1, G$ .

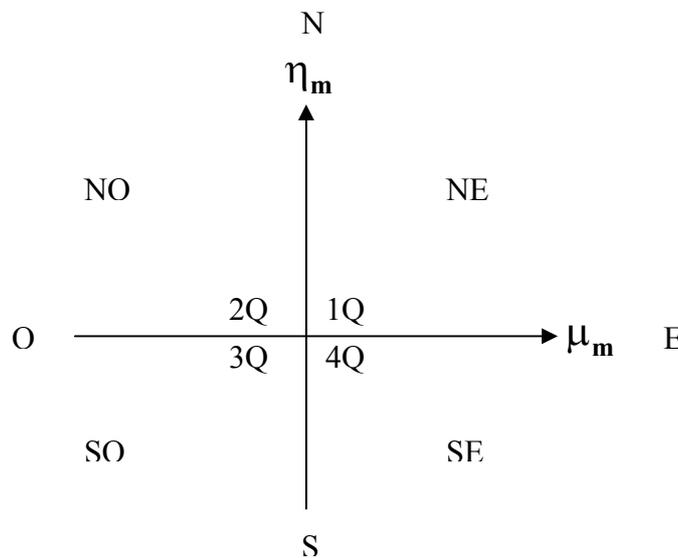
### 3.4.2) Solução Numérica para Problemas de Fonte Fixa.

O esquema numérico iterativo utilizado neste trabalho para convergência da solução numérica de problemas  $S_N$  multigrupo de fonte fixa é o tradicional esquema “source iteration” (SI) (LEWIS e MILLER, 1993), que é bastante simples e econômico do ponto de vista do armazenamento de variáveis no processo iterativo e de operações de ponto flutuante.

Para uma determinada grade de discretização espacial, são estimados os fluxos angulares médios nas faces dos nodos, constituintes da grade espacial, e nas direções discretas que entram no nodo, em função da fonte externa e de estimativas da fonte

anisotrópica de espalhamento e também dos fluxos angulares nas faces dos nodos nas correspondentes direções discretas que saem do nodo.

Para compreendermos a dinâmica do cálculo dos fluxos angulares no esquema iterativo é preciso que se defina o conceito de varredura na grade de discretização espacial para problemas bidimensionais. Tomando como referência as orientações cardeais e o sistema de quadrantes representado na Figura (3.3), temos quatro sentidos de varreduras para a grade de discretização espacial, são eles: SO  $\rightarrow$  NE, SE  $\rightarrow$  NO, NE  $\rightarrow$  SO e NO  $\rightarrow$  SE.



**Figura 3.3.** Definição dos quadrantes e orientações cardeais.

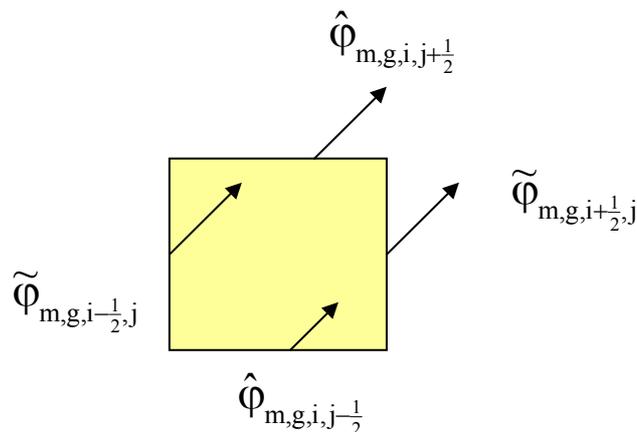
A cada um desses sentidos de percurso está associado o cálculo dos fluxos angulares emergentes em um correspondente quadrante. Para esta ordenação de sentido de varredura de transporte, efetua-se o cálculo dos fluxos que entram nos primeiro (1Q), segundo (2Q), terceiro (3Q) e quarto (4Q) quadrantes, respectivamente, para todos os nodos da grade de discretização espacial.

Cada sentido de percurso é sempre efetuado fixando-se a linha e percorrendo-se as colunas de forma que o nodo de partida se situa na primeira ou na última linha da grade de discretização espacial e na extremidade associada a primeira orientação cardeal de definição do sentido de percurso. Portanto, uma varredura da grade de discretização espacial é o conjunto dos quatro sentidos de percurso e uma varredura de transporte é o conjunto de cálculos numéricos de transporte que fornecem as estimativas dos fluxos angulares emergentes do nodo para uma varredura da grade de discretização espacial.

Utilizando o conceito de varredura de transporte e as equações constitutivas do método numérico DD, é possível determinar as equações de varredura da grade de discretização espacial para o método iterativo SI. Para tanto, basta considerar cada sentido de percurso e estabelecer uma associação conveniente entre as equações de balanço espacial e as equações auxiliares. Sendo assim, as equações para cada sentido da varredura de transporte são as seguintes:

**1º Quadrante (SO → NE)**

Considere um nodo arbitrário da grade espacial com a seguinte configuração:



**Figura 3.4** Nodo arbitrário de sentido SO → NE (quadrante 1Q)

Face Leste:

$$\tilde{\phi}_{m,g,i+\frac{1}{2},j} = \frac{\left( \frac{\mu_m}{h_{xi}} - \frac{\eta_m}{h_{yj}} - \frac{\sum_{t,g}^{ij}}{2} \right) \tilde{\phi}_{m,g,i-\frac{1}{2},j} + \frac{2\eta_m}{h_{yj}} \hat{\phi}_{m,g,i,j-\frac{1}{2}} + S_{m,g,i,j}}{\left( \frac{\mu_m}{h_{xi}} + \frac{\eta_m}{h_{yj}} + \frac{\sum_{t,g}^{ij}}{2} \right)} \quad (3.7)$$

Face Norte:

$$\hat{\phi}_{m,g,i,j+\frac{1}{2}} = \frac{\left( -\frac{\mu_m}{h_{xi}} + \frac{\eta_m}{h_{yj}} - \frac{\sum_{t,g}^{ij}}{2} \right) \hat{\phi}_{m,g,i,j-\frac{1}{2}} + \frac{2\mu_m}{h_{yj}} \tilde{\phi}_{m,g,i-\frac{1}{2},j} + S_{m,g,i,j}}{\left( \frac{\mu_m}{h_{xi}} + \frac{\eta_m}{h_{yj}} + \frac{\sum_{t,g}^{ij}}{2} \right)} \quad (3.8)$$

com  $\mu_m > 0, \eta_m > 0$  e  $g = 1, G$ .

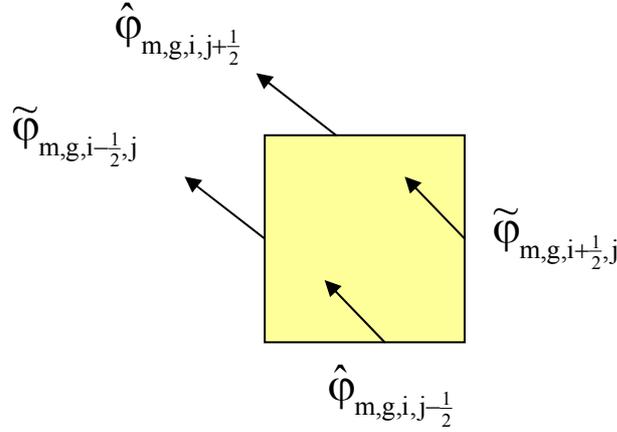
Determina-se deste modo as equações de varredura do 1<sup>o</sup> quadrante para os fluxos angulares médios emergentes do nodo  $\Gamma_{ij}$ . As equações (3.7) e (3.8) são utilizadas para a obtenção dos fluxos angulares que saem do quadrante (1Q) no sentido de varredura SO  $\rightarrow$  NE .

Fixando-se sucessivamente as linhas e percorrendo-se as colunas, obtemos, através da condição de continuidade dos fluxos angulares nas faces, os valores atualizados dos fluxos angulares que emergentes para todos os nodos da grade espacial, para todas as direções discretas  $(\mu_m, \eta_m)$ ,  $\mu_m > 0, \eta_m > 0$  e para todos os grupos de energia.

Analogamente, ao sentido de percurso SO  $\rightarrow$  NE, são obtidas as equações de varredura para os demais sentidos de percurso.

**2º Quadrante (SE → NO)**

Considere um nodo arbitrário da grade espacial com a seguinte configuração:



**Figura 3.5** Nodo arbitrário de sentido SE → NO (quadrante 2Q).

Face Oeste:

$$\tilde{\varphi}_{m,g,i-\frac{1}{2},j} = \frac{\left( \frac{|\mu_m|}{h_{xi}} - \frac{\eta_m}{h_{yj}} - \frac{\sum_{t,g}^{ij}}{2} \right) \tilde{\varphi}_{m,g,i+\frac{1}{2},j} + \frac{2\eta_m}{h_{yj}} \hat{\varphi}_{m,g,i,j-\frac{1}{2}} + S_{m,g,i,j}}{\left( \frac{|\mu_m|}{h_{xi}} + \frac{\eta_m}{h_{yj}} + \frac{\sum_{t,g}^{ij}}{2} \right)} \quad (3.9)$$

Face Norte:

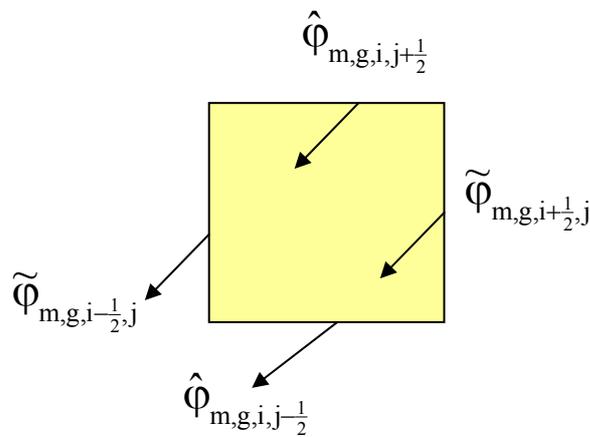
$$\hat{\varphi}_{m,g,i,j+\frac{1}{2}} = \frac{\left( -\frac{|\mu_m|}{h_{xi}} + \frac{\eta_m}{h_{yj}} - \frac{\sum_{t,g}^{ij}}{2} \right) \hat{\varphi}_{m,g,i,j-\frac{1}{2}} + \frac{2|\mu_m|}{h_{yj}} \tilde{\varphi}_{m,g,i+\frac{1}{2},j} + S_{m,g,i,j}}{\left( \frac{|\mu_m|}{h_{xi}} + \frac{\eta_m}{h_{yj}} + \frac{\sum_{t,g}^{ij}}{2} \right)} \quad (3.10)$$

com  $\mu_m \langle 0, \eta_m \rangle 0$  e  $g = 1, G$ .

As equações (3.9) e (3.10) são utilizadas para a obtenção dos fluxos angulares que saem do quadrante (2Q) no sentido de varredura SE  $\rightarrow$  NO .

### 3º Quadrante (NE $\rightarrow$ SO)

Considere um nodo arbitrário da grade espacial com a seguinte configuração:



**Figura 3.6** Nodo arbitrário de sentido NE  $\rightarrow$  SO (quadrante 3Q).

Face Oeste:

$$\tilde{\phi}_{m,g,i-\frac{1}{2},j} = \frac{\left( \frac{|\mu_m|}{h_{xi}} - \frac{|\eta_m|}{h_{yj}} - \frac{\sum_{t,g}^{ij}}{2} \right) \tilde{\phi}_{m,g,i+\frac{1}{2},j} + \frac{2|\eta_m|}{h_{yj}} \hat{\phi}_{m,g,i,j+\frac{1}{2}} + S_{m,g,i,j}}{\left( \frac{|\mu_m|}{h_{xi}} + \frac{|\eta_m|}{h_{yj}} + \frac{\sum_{t,g}^{ij}}{2} \right)} \quad (3.11)$$

Face Sul:

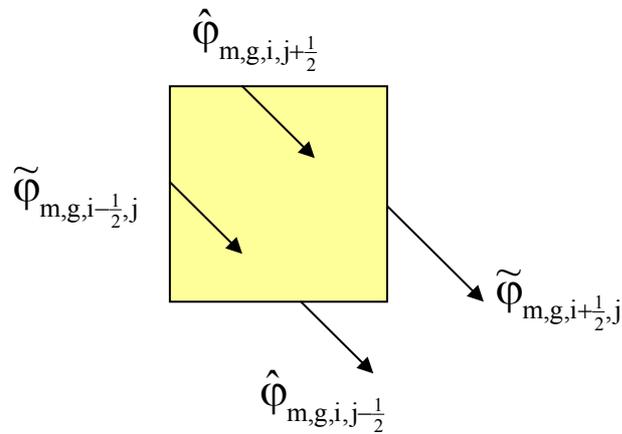
$$\hat{\phi}_{m,g,i,j-\frac{1}{2}} = \frac{\left( -\frac{|\mu_m|}{h_{xi}} + \frac{|\eta_m|}{h_{yj}} - \frac{\sum_{t,g}^{ij}}{2} \right) \hat{\phi}_{m,g,i,j+\frac{1}{2}} + \frac{2|\mu_m|}{h_{xi}} \tilde{\phi}_{m,g,i+\frac{1}{2},j} + S_{m,g,i,j}}{\left( \frac{|\mu_m|}{h_{xi}} + \frac{|\eta_m|}{h_{yj}} + \frac{\sum_{t,g}^{ij}}{2} \right)} \quad (3.12)$$

com  $\mu_m < 0, \eta_m < 0$  e  $g = 1, G$ .

As equações (3.11) e (3.12) são utilizadas para a obtenção dos fluxos angulares que saem do quadrante (3Q) no sentido de varredura  $NE \rightarrow SO$ .

#### 4º Quadrante (NO $\rightarrow$ SE)

Considere um nodo arbitrário da grade espacial com a seguinte configuração:



**Figura 3.7** Nodo arbitrário de sentido  $NO \rightarrow SE$  (quadrante 4Q).

Face Leste:

$$\tilde{\phi}_{m,g,i+\frac{1}{2},j} = \frac{\left( \frac{\mu_m}{h_{xi}} - \frac{|\eta_m|}{h_{yj}} - \frac{\sum_{t,g}^{ij}}{2} \right) \tilde{\phi}_{m,g,i-\frac{1}{2},j} + \frac{2|\eta_m|}{h_{yj}} \hat{\phi}_{m,g,i,j+\frac{1}{2}} + S_{m,g,i,j}}{\left( \frac{\mu_m}{h_{xi}} + \frac{|\eta_m|}{h_{yj}} + \frac{\sum_{t,g}^{ij}}{2} \right)} \quad (3.13)$$

Face Sul:

$$\hat{\phi}_{m,g,i,j-\frac{1}{2}} = \frac{\left( -\frac{\mu_m}{h_{xi}} + \frac{|\eta_m|}{h_{yj}} - \frac{\sum_{t,g}^{ij}}{2} \right) \hat{\phi}_{m,g,i,j+\frac{1}{2}} + \frac{2\mu_m}{h_{xi}} \tilde{\phi}_{m,g,i-\frac{1}{2},j} + S_{m,g,i,j}}{\left( \frac{\mu_m}{h_{xi}} + \frac{|\eta_m|}{h_{yj}} + \frac{\sum_{t,g}^{ij}}{2} \right)} \quad (3.14)$$

com  $\mu_m > 0, \eta_m < 0$  e  $g = 1, G$ .

As equações (3.13) e (3.14) são utilizadas para a obtenção dos fluxos angulares que saem no quadrante (4Q) no sentido de varredura  $NO \rightarrow SE$ .

### 3.5) Análise de Sensibilidade

A análise de sensibilidade é realizada, neste trabalho, em função da concentração do boro-10 no tumor. Também, são consideradas duas configurações geométricas distintas do tumor no cérebro.

Considere  $p$  o parâmetro do sistema, tal que,  $p$  é igual a concentração do  $^{10}B$ , em densidade atômica, na região do tumor.

A seguir serão mostrados os cálculos necessários a realização da análise de sensibilidade referente ao parâmetro considerado.

### 3.5.1) Variação na Concentração de Boro

Dada a taxa de absorção  $T_a$  definida na equação (2.20), a variação de  $T_a$ , em função da concentração de boro é calculada da seguinte forma:

$$\frac{\partial T_a}{\partial c_B} = \int_{A_T} \int_0^\infty \int_{4\pi} \left\{ \frac{\partial S^+(x, y, E, \hat{\Omega})}{\partial c_B} \varphi(x, y, E, \hat{\Omega}) + S^+(x, y, E, \hat{\Omega}) \frac{\partial \varphi(x, y, E, \hat{\Omega})}{\partial c_B} \right\} d\hat{\Omega} dE dA \quad (3.15)$$

sendo,

$$S^+(x, y, E, \hat{\Omega}) = \begin{cases} c_B \sigma_a^B(E) & \text{para } (x, y) \in A_T \\ 0 & \text{para } (x, y) \notin A_T \end{cases} \quad (3.16)$$

onde  $A_T$  é a área do tumor,  $c_B$  é densidade atômica do  $^{10}\text{B}$  e  $\sigma_a^B(E)$  a seção de choque microscópica de absorção do  $^{10}\text{B}$  na região de interesse.

Levando em consideração a equação (2.4) tem-se que,

$$L \left( \frac{\partial \varphi(x, y, E, \hat{\Omega})}{\partial c_B} \right) + \frac{\partial L}{\partial c_B} \varphi(x, y, E, \hat{\Omega}) = 0 \quad (3.17)$$

então,

$$L \left( \frac{\partial \varphi(x, y, E, \hat{\Omega})}{\partial c_B} \right) = - \frac{\partial L}{\partial c_B} \varphi(x, y, E, \hat{\Omega}) \equiv \hat{S}(x, y, E, \hat{\Omega}) \quad (3.18)$$

com

$$\widehat{S}(x, y, E, \hat{\Omega}) = \begin{cases} \int_0^{\infty} \int_{4\pi} \sigma_S^B(E' \rightarrow E) \varphi(x, y, E', \hat{\Omega}') d\hat{\Omega}' dE' - & \text{para } (x, y) \in A_T \\ \sigma_t^B(E) \varphi(x, y, E, \hat{\Omega}) & \\ 0 & \text{para } (x, y) \notin A_T \end{cases} \quad (3.19)$$

Segundo a relação de reciprocidade de fontes da GPT,

$$\begin{aligned} \int_{A_T} \int_0^{\infty} \int_{4\pi} S^+(x, y, E, \hat{\Omega}) \frac{\partial \varphi(x, y, E, \hat{\Omega})}{\partial c_B} d\hat{\Omega} dE dA = \\ = \int_{A_T} \int_0^{\infty} \int_{4\pi} \psi^*(x, y, E, \hat{\Omega}) \widehat{S}(x, y, E, \hat{\Omega}) d\hat{\Omega} dE dA \end{aligned} \quad (3.20)$$

onde  $\psi^*(x, y, E, \hat{\Omega})$  é a função importância definida na equação (2.12).

O coeficiente de sensibilidade de primeira ordem  $\alpha_B$ , para o caso da variação na concentração de boro, é calculado da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \alpha_B \equiv \frac{c_B}{T_a} \int_{A_T} \int_0^{\infty} \int_{4\pi} \left\{ \frac{\partial S^+(x, y, E, \hat{\Omega})}{\partial c_B} \varphi(x, y, E, \hat{\Omega}) + \right. \\ \left. + \psi^*(x, y, E, \hat{\Omega}) \widehat{S}(x, y, E, \hat{\Omega}) \right\} d\hat{\Omega} dE dA \end{aligned} \quad (3.21)$$

de tal modo que

$$\delta T_a = \alpha_B \frac{\delta c_B}{c_B} T_a \quad (3.22)$$

para

$$\alpha_B = \left( \frac{c_B}{T_a} \frac{\partial T_a}{\partial c_B} \right) \quad (3.23)$$

Por meio da equação (3.22) calcula-se a variação da taxa de absorção dos nêutrons na região do tumor em função da variação da concentração do  $^{10}\text{B}$ .

A utilização da teoria de perturbação generalizada para realizar estudos de sensibilidade em BNCT é bastante vantajosa, principalmente no que diz respeito a redução do custo computacional. Como o método proposto utiliza o princípio de conservação da função importância e a relação de reciprocidade de fontes, basta que a equação (2.12) seja resolvida uma única vez para que a análise de sensibilidade seja realizada, pois obtendo-se o valor da taxa de absorção de nêutrons, equação (2.20), em função de valores de referência, podemos variar inúmeras vezes os valores desses parâmetros. Para verificar a variação da taxa de absorção em função de qualquer variação da concentração de boro, basta utilizar a equação (3.22) que é bastante simples de ser resolvida.

Análise de sensibilidade por meio do cálculo direto é realizada da seguinte forma:

$$\delta T_a = T'_a - T_a \quad (3.24)$$

Para resolver a equação (3.24) faz-se necessário resolver a equação (2.4) tantas vezes quantas forem as variações no valor do parâmetro de interesse, isso acarreta um elevado custo computacional.

### **3.6) Metodologia utilizada nos cálculos da BNCT**

As simulações computacionais referentes à Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro são, em sua maioria, realizadas por meio de um código computacional, baseado no método de Monte Carlo, como por exemplo, o código MCNP (PELOWITZ, 2005).

#### **3.6.1) O Método de Monte Carlo**

O método de Monte Carlo fornece soluções aproximadas para uma variedade de problemas físicos e matemáticos por realizar amostragens estatísticas em um computador. Em um problema de transporte de partículas, partículas individuais são simuladas e o resultado de sua história (isto é, o comportamento das partículas) é registrado e pode, por exemplo, ser utilizado para determinar o comportamento médio das partículas transportadas. Para o código MCNP o resultado da vida de partículas transportadas é determinado por distribuições de probabilidades dos possíveis eventos físicos (espalhamento, captura, etc.), que são aleatoriamente amostrados e utilizados juntos com bibliotecas de dados atômicos e nucleares. Toda partícula é seguida desde sua criação até sua morte. O programa cria uma trajetória de partícula para toda partícula simples. Se uma partícula interage, novas trajetórias são criadas para a partícula antiga com uma nova direção (e energia), e para as novas partículas criadas na interação.

### **3.6.2) O Código de Transporte de Radiação MCNPX**

O código de transporte de radiação MCNPX (PELOWITZ, 2005), baseado no método de Monte Carlo, desenvolvido em *Los Alamos National Laboratory* (EUA), é atualmente um dos códigos computacionais mais utilizados mundialmente na área de transporte de radiação envolvendo nêutrons, fótons, elétrons e partículas carregadas tais como prótons, deutérios, partículas alfa, etc. A capacidade de tratamento de geometrias complexas em 3 dimensões e a variedade de opções de dados de entrada faz desse código, uma ferramenta muito conveniente e poderosa no campo da física médica, proteção radiológica, modelagem de instalações nucleares, detectores e blindagem da radiação.

No intuito de validar os resultados obtidos pelo método proposto neste trabalho, as simulações realizadas aqui são analogamente realizadas por meio do código de transporte de radiação MCNPX.

## Capítulo 4

### Resultados

No presente capítulo são apresentadas as simulações realizadas com o método proposto, seus respectivos resultados e, as comparações destes, com os obtidos por meio do código computacional MCNP.

#### 4.1) Simulações realizadas com o método proposto

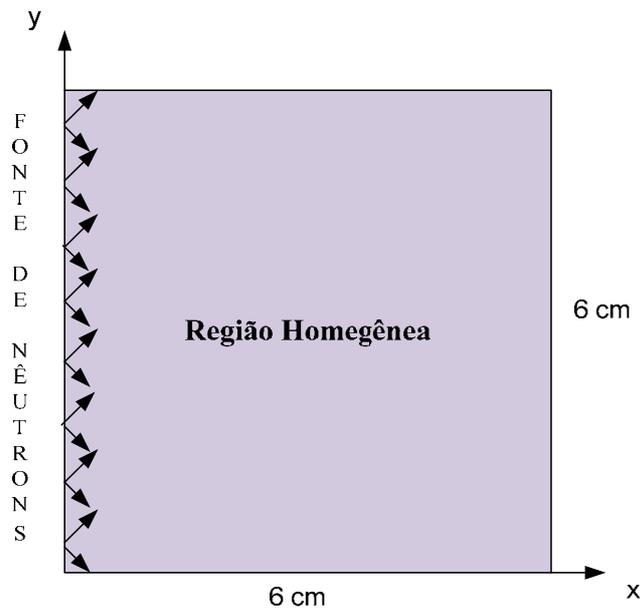
##### 4.1.1) Região Homogênea (sem boro-10)

A primeira simulação realizada foi para verificar a adequação e o bom funcionamento do código computacional. Nesta, a região de interesse, o cérebro foi representado de forma homogênea (uma única região) e os dados nucleares, referentes aos elementos constituintes do tecido humano, os quais possuem densidade atômica de  $1\text{g/cm}^3$ , são mostrados na Tabela 4.1 (MARASHI, 2000).

**Tabela 4.1;** Concentração dos elementos que constituem o tecido humano.

Elemento	W%	Densidade atômica x $10^{24}$
H	10,7	0,064
O	71,4	0,0269
C	12,1	0,00602
N	4,5	0,00118

Esses dados nucleares foram organizados sem a presença do boro, como mostra a Figura 4.1.



**Figura 4.1:** Região homogênea do cérebro sem a presença do boro.

Os parâmetros considerados nesta simulação foram:

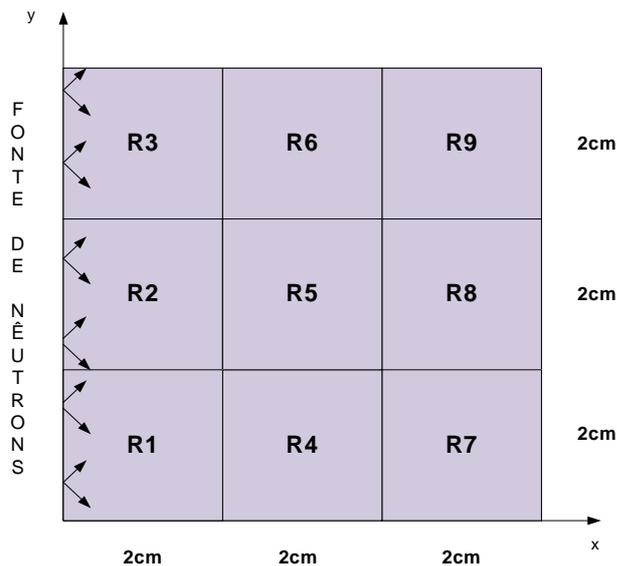
- Geometria bidimensional;
- Trinta grupos de energia;
- Cérebro com  $(6 \times 6) \text{ cm}^2$  de área;
- Malha fina  $(10 \times 10)$ ;
- Grau de anisotropia igual a três;
- Aproximação  $S_4$ ;
- Condição de contorno do tipo vácuo;
- Critérios de convergência:  $10^{-4}$  nas internas.

Como resultado obteve-se os fluxos angulares de nêutrons na região de interesse, os quais apresentaram valores positivos.

Mediante o bom funcionamento do código de transporte de nêutrons, o passo seguinte foi resolver a equação de transporte de nêutrons considerando duas regiões distintas, tecido e tumor.

#### 4.1.2) Duas regiões distintas (tecido/tumor)

Para realizar a simulação tecido/tumor são consideradas duas configurações geométricas. Na configuração 1, a localização do tumor encontra-se próximo a fonte de nêutrons. Na configuração 2, o tumor está localizado na região central do cérebro. Em ambas as configurações, o cérebro é dividido em nove regiões (quadrados menores), todas com mesma dimensão. Essas nove regiões são representadas por  $R_i$  ( $i = 1, \dots, 9$ ), como mostra a Figura 4.2.



**Figura 4.2.** Configuração do cérebro dividida em regiões.

Os valores considerados de referência, com respeito às concentrações do  $^{10}\text{B}$  no tecido e no tumor são 10ppm e 30ppm, respectivamente, sendo, de 1:3 o diferencial de

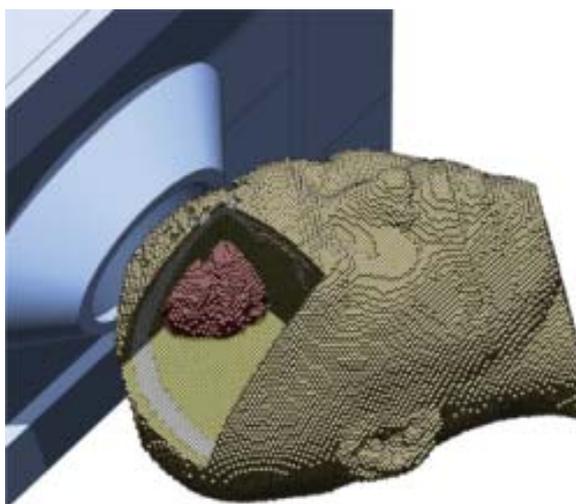
captação do composto químico. Os valores das densidades atômicas correspondentes as concentrações do boro-10 em ppm estão na Tabela 4.2.

**Tabela 4.2.** Densidades atômicas correspondentes as Concentrações do boro-10 em ppm

Concentrações de $^{10}\text{B}$ (em ppm)	Densidade atômica $\times 10^{24}$
Tecido 10 ppm	5,57E-7
Tumor 30 ppm	1,67E-6
Tumor 40 ppm	2,22E-6
Tumor 45 ppm	2,50E-6

Apesar da faixa energética recomendada para a terapia ser a epitérmica, na primeira simulação para duas regiões distintas no cérebro consideram-se os trinta grupos de energia que estão distribuídos entre  $1,7 \times 10^7$  eV e  $1,39 \times 10^{-4}$  eV.

O posicionamento da fonte de nêutrons é função da localização do tumor no cérebro, e deve ser sempre o mais próximo possível da região do tumor, como ilustrado na Figura 4.3.



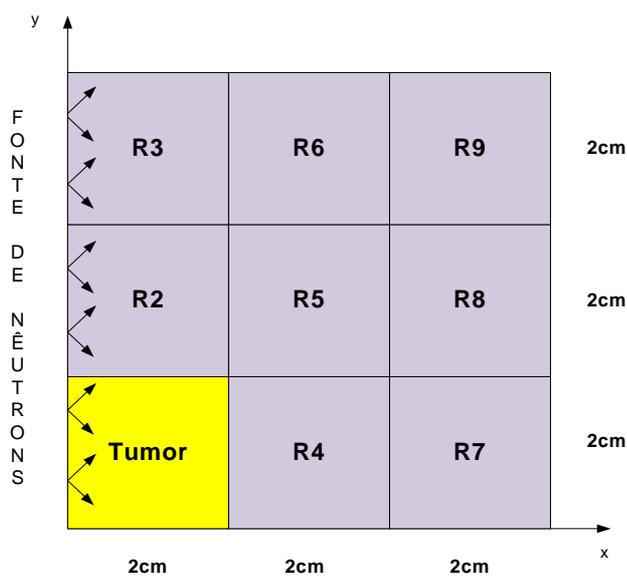
**Figura 4.3.** Posicionamento da fonte de nêutrons em relação ao tumor

As taxas de absorção dos nêutrons pelo  $^{10}\text{B}$ , na região do tumor, são então calculadas para as duas configurações geométricas representadas nas Figuras 4.4 e 4.5. Tais cálculos levam em consideração os parâmetros utilizados na primeira simulação, exceto o tamanho da malha, que foi refinada no intuito de melhorar a aproximação dos resultados com os do MCNP.

Para simular as configurações 1 e 2 consideram-se as seguintes malhas:

- Malha 10 x 10 nas regiões do tecido;
- Malha 15 x 15 na região do tumor.

#### (A) Configuração 1



**Figura 4.4.** Região do tumor próxima a fonte de nêutron.



**Tabela 4.4.** Variação na concentração de  $^{10}\text{B}$  entre 30ppm e 40ppm

Configuração	Coefficiente de Sensibilidade $\alpha_B$	Variação da Taxa de Absorção $\delta T_a$
1	0,9975	0,30E-02
2	0,9969	0,26E-02

Na segunda análise, a concentração de boro-10, no tumor, é alterada de 30ppm para 45ppm. Os valores dos coeficientes de sensibilidade e da variação  $\delta T_a$  da taxa de absorção são apresentados na Tabela 4.5.

**Tabela 4.5.** Variação na concentração de  $^{10}\text{B}$  entre 30ppm e 45ppm

Configuração	Coefficiente de Sensibilidade $\alpha_B$	Variação da Taxa de Absorção $\delta T_a$
1	0,9975	0,45E-02
2	0,9969	0,39E-02

As variações das taxas de absorção mostradas nas Tabelas 4.4 e 4.5 também são calculadas pelo método direto determinístico para comparação com os valores obtidos pela GPT. Os resultados encontrados são mostrados na Tabela 4.6.

**Tabela 4.6.** Valores de  $\delta T_a$  obtidos pela GPT e pelo Método Direto Determinístico

Configuração	Concentrações de $\text{B}^{10}$	$\delta T_a$ (GPT)	$\delta T_a$ (Método Direto)
1	30ppm-40ppm	0,30E-02	0,30E-02
	30ppm-45ppm	0,45E-02	0,45E-02
2	30ppm-40ppm	0,26E-02	0,26E-02
	30ppm-45ppm	0,39E-02	0,39E-02

As diferenças entre os valores de  $\delta T_a$ , calculados pela GPT e pelo método direto determinístico, ocorrem a partir da sétima casa decimal, sendo, portanto, irrelevantes para a análise realizada.

#### 4.1.3) Simulações realizadas com o MCNP

Para validar o método proposto, a taxa de absorção dos nêutrons na região do tumor foi também calculada usando o código MCNPX, para as configurações geométricas 1 e 2 estudadas (Figuras 4.4 e 4.5). A fonte de irradiação simulada consistiu de uma linha onde originam feixes paralelos de nêutrons, sendo a direção dos feixes coincidentes com o eixo x, conforme ilustram as Figuras 4.4 e 4.5. Na simulação foi utilizada a biblioteca denominada MGXSNP, subdivida em 30 grupos de energias, distribuídos entre  $7,6 \times 10^{-8}$  MeV e 16 MeV. Esta biblioteca acompanha a distribuição do código MCNP e foi elaborada utilizando os dados nucleares básicos da ENDF/B-V. As concentrações dos elementos químicos que constituem a região do tumor foram aquelas apresentadas nas Tabelas 4.1 e 4.2. Os valores da taxa de absorção dos nêutrons no tumor obtidos são comparados com os determinados por meio da GPT e estão apresentados na Tabela 4.7.

**Tabela 4.7.** Valores da taxa de absorção dos nêutrons no tumor obtidos com MCNP e a GPT

<b>Configuração</b>	<b>MCNP</b>	<b>GPT</b>	<b>Erro Relativo (%)</b> $100 \times (1 - \frac{GPT}{MCNP})$
<b>1</b>	9,00E-03	9,00E-03	0,00
<b>2</b>	7,00E-03	6,80E-03	2,85

Pode-se verificar, apesar da diferença entre os métodos, que os resultados obtidos por meio da GPT são compatíveis com os obtidos com o MCNP, porém com a vantagem de uma significativa redução no tempo computacional.

#### **4.2) Tempo Computacional**

As diferenças com respeito ao tempo computacional, entre o método proposto neste trabalho e o que utiliza o código MCNP, para realizar as simulações em BNCT vão desde o cálculo da taxa de absorção dos nêutrons  $T_a$  a realização da análise de sensibilidade.

Nas simulações das configurações 1 e 2, Figuras 4.4 e 4.5, com o método determinístico, por exemplo, para determinar os valores das taxas de absorção dos nêutrons ( $T_a$ ), nas 9 regiões consideradas do cérebro, o tempo computacional foi inferior a 1 minuto. O mesmo cálculo, realizado por meio do código MCNP teve um custo computacional de 50 minutos. Essa significativa diferença se deve ao fato de que, para se obter os valores de  $T_a$  nas regiões mais distantes da fonte, regiões  $R_7$ ,  $R_8$  e  $R_9$ , por meio do MCNP, faz-se necessário aumentar o número de histórias dos nêutrons para obterem-se resultados com uma incerteza estatística de 1%. Neste trabalho, foram consideradas 50 milhões de histórias.

Na realização das análises de sensibilidade, por meio da teoria de perturbação generalizada, a equação (2.12) foi resolvida uma única vez, para cada configuração, com tempo inferior a 2 minutos, e as variações com respeito a concentração do boro-10, no tumor, foram calculadas por uma equação simples, equação (3.22). Com o código MCNP, uma simulação tem que ser realizada para cada valor distinto da concentração do boro-10, e depois, a variação em torno desse parâmetro é determinada por meio da

equação (3.24). Por este motivo, mais uma vez, pôde-se observar a vantagem, sob o ponto de vista do tempo computacional, do método proposto em relação ao código MCNP.

#### 4.3) Cálculo da Taxa de Dose Absorvida

Para determinar as taxas de doses absorvidas, na região do tumor, devido as concentrações de 30ppm, 40ppm e 45ppm de  $^{10}\text{B}$ , para as configurações 1 e 2, leva-se em consideração a equação (2.6). Os valores obtidos são apresentados na Tabela 4.8.

**Tabela 4.8.** Taxa de Dose Absorvida ( $D_B$ ) devido a reação  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$

Concentrações de $^{10}\text{B}$ (em ppm)	Taxa de Dose Absorvida $D_B$ (Gy/h)	
	Configuração 1	Configuração 2
Tumor 30 ppm	11,97E-11	9,04E-11
Tumor 40 ppm	5,18E-10	4,36E-10
Tumor 45 ppm	7,18E-10	6,09E-10

Pode-se verificar a partir dos resultados obtidos, que a taxa de absorção de nêutrons pelo boro-10 ( $T_a$ ) é diretamente proporcional a taxa de dose absorvida  $D_B$ . Portanto, a utilização da equação (2.20) para a realização de estudos de sensibilidade em torno da concentração de boro-10, na região do tumor, é perfeitamente viável. Para tanto, basta substituir o resultado da equação (2.20) na equação (2.6) para se obter a taxa de dose absorvida.

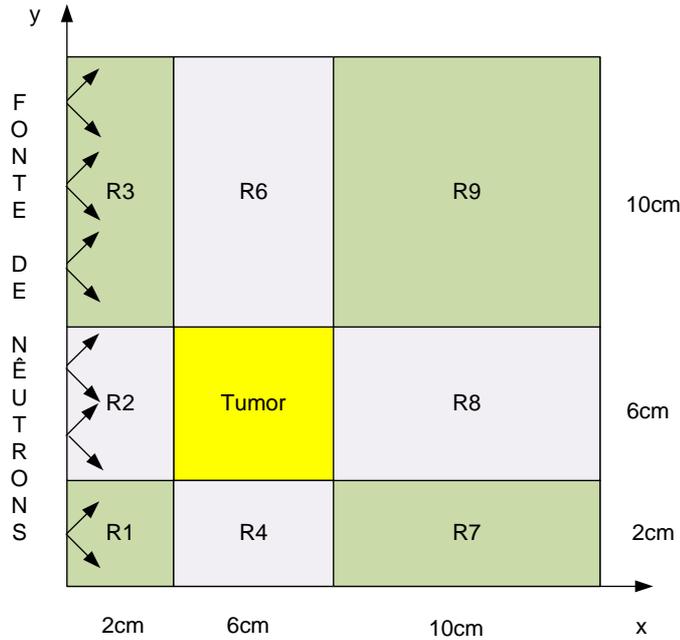
#### 4.4) Estudo de caso

Ao realizar simulações computacionais em BNCT é importante analisar não somente a região do tumor, mas também, verificar as demais regiões do cérebro para estimar os possíveis efeitos decorrentes da terapia no tecido sadio. Por este motivo, um estudo de caso é proposto no intuito de verificar o que ocorre nas regiões mais próximas ao tumor.

A forma geométrica da distribuição espacial dos nêutrons térmicos no cérebro permite irradiação de tumores de até 6cm sem aplicação de procedimentos cirúrgicos (HARLING, 1997 e KATZ, 1996) . Por este motivo, neste estudo de caso um tumor de 6cm x 6cm é considerado, assim com os parâmetros abaixo:

- Geometria bidimensional;
- Nêutrons na faixa de energia epitérmica (1 eV a 10 keV);
- Cérebro com (18 x 18) cm<sup>2</sup> de área;
- Malha fina (10 x 10);
- Grau de anisotropia igual a três;
- Aproximação S<sub>4</sub>;
- Condição de contorno do tipo vácuo;
- Critérios de convergência: 10<sup>-4</sup> nas internas.
- Concentrações de <sup>10</sup>B para 40ppm, 100ppm e 125ppm, além dos valores de referência.

A configuração geométrica considerada é mostrada na Figura 4.6 e as regiões R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>8</sub> e R<sub>6</sub>, de tecido sadio com 10ppm de concentração de <sup>10</sup>B, adjacentes ao tumor, são também consideradas nos cálculos.



**Figura 4.6.** Configuração do cérebro considerando um tumor de 18cm x 18cm

Obtidos os fluxos angulares de nêutrons nas regiões consideradas, os quais são determinados por meio da resolução da equação de transporte de nêutrons, via método de diferenças finitas (método DD), calcula-se a taxa de absorção de nêutrons nessas regiões em função dos valores de referência (10ppm-tecido e 30ppm-tumor). Os resultados desta simulação são apresentados na Tabela 4.9.

**Tabela 4.9.** Valores de  $T_a$  e  $D_B$  para as regiões  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_8$  e tumor

Regiões	Taxa de Absorção $T_a$	Taxa de Dose Absorvida $D_B$ (Gy/h)
Tumor	1,93E-03	2,56E-11
$R_2$	7,63E-03	10,15E-11
$R_4$	3,72E-04	4,94E-12
$R_6$	2,95E-04	3,92E-12
$R_8$	2,41E-08	3,20E-16

De acordo com os resultados obtidos pode-se verificar que o valor da taxa de dose absorvida é maior na região  $R_2$  (que representa tecido sadio, 10 ppm de  $^{10}\text{B}$ ), do

que na região do tumor. A consequência dessa maior absorção de nêutrons no tecido é a destruição de células sadias, que acarreta sérios danos ao paciente. Por este motivo, faz-se necessário a realização de uma análise de sensibilidade para verificar a concentração de boro-10 mais adequada nesta situação. O objetivo é aumentar a diferença da concentração entre tecido e tumor de modo que esta, no tumor, seja suficiente para destruir as células cancerígenas e no tecido cause o menor dano possível ao paciente.

A análise de sensibilidade em torno da concentração de  $B^{10}$ , no estudo proposto, é realizada por meio da Teoria de Perturbação Generalizada.

O primeiro cálculo realizado é para determinar o coeficiente de sensibilidade, cujo valor é igual a 1,0034. Tomando por base o valor de referência considerado para a região do tumor (30ppm de  $B^{10}$ ), os valores de  $\delta T_a$  são determinados para as seguintes variações na concentração do boro-10: 30ppm-40ppm, 30ppm-100ppm e 30ppm-125ppm. As densidades atômicas de 30ppm e 40ppm são apresentadas na Tabela 4.2 e as de 100ppm e 125ppm são 5,57E-06 e 6,96E-06, respectivamente. Os resultados provenientes destes cálculos são os apresentados na Tabela 4.10.

**Tabela 4.10.** Resultados obtidos pela GPT

<b>Variação de 30ppm para:</b>	<b>Variação da Taxa <math>\delta T_a</math></b>	<b>Taxa de Absorção <math>T_a</math></b>
40 ppm	1,00E-03	2,90E-03
100 ppm	4,50E-03	6,40E-03
125 ppm	6,10E-03	8,00E-03

Os resultados indicam que para alcançar uma seletividade no tumor maior do que a encontrada na região  $R_2$ , concentração de  $^{10}B$  deve ser acima de 125ppm no tumor, pois qualquer valor abaixo deste acarretaria consequências danosas ao paciente.

Essa seletividade com diferença de 1: 12,5 (10ppm-tecido e 125ppm tumor) ainda não é alcançada com os compostos borados utilizados atualmente.

Em alguns estudos com seres humanos, como mostrado por (KAWABATA, et al, 2003), para aumentar a concentração de  $^{10}\text{B}$  no tumor, é prescrito ao paciente a combinação de mais de um composto borado como, por exemplo, BPA-frutose e BSH. Esta seria uma solução viável em casos como o apresentado.

Outra consideração importante está relacionada com a energia dos nêutrons incidentes. Em simulações realizadas por (NIEVAART, 2007), para nêutrons provenientes da fonte com energias entre 1 eV e 3 keV, a taxa de dose absorvida na região do tumor, que apresenta 4cm de diâmetro (geometria esférica), mostra-se alta somente nos dois primeiros centímetros do tumor. No trabalho citado, analogamente a este, existe uma região de 2 cm, com tecido sadio, que separa a região do tumor da fonte de nêutrons, assim como, os mesmos valores para as concentrações de boro-10 no tecido (10ppm) e no tumor (30ppm).

Para verificar se a ocorrência procede no caso estudado neste trabalho, uma simulação foi realizada considerando os dois primeiros centímetros do tumor e energias entre 1eV e 10keV, próximas as consideradas por (NIEVAART, 2007). Os resultados obtidos mostram o mesmo comportamento de (NIEVAART, 2007), como pode ser observado na Tabela 4.11.

**Tabela 4.11.** Valores de  $T_a$  para diferentes dimensões do tumor

<b>Dimensões Tumor</b>	<b>Taxa de Absorção <math>T_a</math></b>
2cm x 6cm	1,25E-02
6cm x 6cm	1,93E-03

Considerando que a taxa de absorção de nêutrons na região  $R_2$  não mudou, pode-se observar neste caso que a faixa energética entre 1 eV e 10 keV não é suficiente para o sucesso da terapia. Este fato também está relacionado com a distância entre a fonte de nêutrons e o tumor. Quanto maior for esta distância, maior deve ser a energia do nêutron incidente para que, na região de interesse, a taxa de nêutrons absorvidos pelo  $^{10}\text{B}$  seja suficiente para realizar a destruição das células cancerígenas.

Em suas simulações (NIEVAART, 2007) conclui que, com energias entre 10 keV e 100 keV a dose de boro é mais uniformemente distribuída no tumor, o que proporciona uma maior seletividade entre o tumor e o tecido adjacente. Simulando o exemplo proposto neste trabalho, nesta faixa energética, temos os resultados apresentados na Tabela 4.12.

**Tabela 4.12.** Valor da Taxa de Absorção na região tumoral e  $R_2$  para energias de 10 keV a 100 keV

<b>Regiões</b>	<b>Taxa de Absorção <math>T_a</math></b>	<b>Taxa de Dose Absorvida (Gy/h)</b>
Tumor	1,89E-02	2,51E-09
$R_2$	8,42E-03	11,20E-11

Observa-se, mais uma vez, o mesmo comportamento para a taxa de absorção das simulações de (NIEVAART, 2007).

## Capítulo 5

### Conclusões e Recomendações

No presente capítulo, são apresentadas as conclusões que puderam ser obtidas nesta tese, e em seguida são feitas recomendações para trabalhos futuros de pesquisa.

#### 5.1) Conclusões

O objetivo desta tese foi desenvolver um método baseado na Teoria de Perturbação Generalizada (GPT), para realizar estudos de sensibilidade nos cálculos de dose em BNCT, visando diminuir o custo computacional relacionado à realização destes cálculos.

Os ajustes realizados no código de transporte de nêutrons, os quais são necessários à descrição do problema proposto, proporcionaram a resolução da equação de transporte de nêutrons e, a obtenção dos parâmetros necessários para a realização da análise de sensibilidade.

Os resultados obtidos pela GPT e pelo código MCNP são compatíveis, apesar das diferenças entre os métodos. Esta compatibilidade mostra que o método proposto neste trabalho pode ser utilizado na realização da análise de sensibilidade, em torno da concentração do  $^{10}\text{B}$ , necessária para a obtenção da taxa de dose absorvida em BNCT, com a vantagem de proporcionar uma significativa redução no tempo computacional relacionado a esses cálculos.

Com o estudo de caso realizado, pode-se verificar a taxa de dose absorvida nas regiões adjacentes ao tumor. Estes resultados são importantes, pois podem ser utilizados

no estudo dos possíveis efeitos, no tecido sadio, decorrentes da terapia, os quais, também são importantes no planejamento do tratamento dos pacientes. Além de mostrar a compatibilidade do método proposto neste trabalho com outros estudos realizados anteriormente com outros métodos.

A GPT, bastante difundida no campo da Física de Reatores, aliadas aos recursos computacionais disponíveis atualmente, tornam perfeitamente viável a utilização da metodologia proposta no campo da Física Médica.

## **5.2) Recomendações**

Como sugestões para trabalhos futuros recomenda-se que o método baseado na GPT seja também utilizado para realizar estudos de sensibilidade em torno da intensidade e espectro do feixe de nêutrons oriundos da fonte e das demais taxas de reações mostradas na seção (2.4) e a utilização de outros métodos numéricos, como por exemplo, o Método de Elementos Finitos ou, Geradores de Malha, visando a utilização de uma geometria mais compatível com a da cérebro.

## Bibliografia

ABREU, M. M. P., *Solução Numérica do Problema de Transporte de Nêutrons Independente do Tempo na Formulação de Ordenadas Discretas*, Programa de Engenharia Nuclear, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 1994.

ALCOUFFE, R.E., O'DELL, R.D., *Transport Calculations for Neutron Reactors*, CRC Handbook of Nuclear Reactors Calculations, vol. 1, CRC Press Inc., Florida, 1986.

ALVES FILHO, H., *Um método espectro-nodal para problemas de autovalor na teoria de transporte de nêutrons segundo a formulação de ordenadas discretas*. Tese de Dsc. , COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 1999.

BLANCO, A., GHO, C.J., LAPASSO, E.M., *Código de Difusion, Transporte  $S_N$  y Perturbaciones para Geometrias Unidimensionales*, Annals of the VIII ENFIR, Atibaia, São Paulo, Brasil, p. 429-432, 1991.

BLANCO, A., LIMA, F. R. A., GANDINI, A., *Application of the GPT Methodology for Sensitivity Analysis in 1D Neutronic Calculations Referring BNCT*. Progress in Nuclear Energy, vol 33, No ½, pp 73 – 76, 1998.

BARTH, R.F., *A Critical assessment of Boron Neutron Capture Therapy: An Overview*, Jornal of Neuro-Oncology 62: 1 – 5, 2003.

BINNS, P.J., RILEY, K.J., HARLING, O.K., *Epidermal Neutron Beams for Clinical Studies of Boron Neutron Capture Therapy: A Dosimetric Comparison of Seven Beams*, Radiation Research 164, 212-220, 2005.

CACUCI, D.G., WEBER, C.F., OBLOW, E.M., MARABLE, J.H., *Sensitivity Theory for General Systems of Nonlinear Equations*, Nuclear Science and Engineering, 75: 88-110, 1980.

CAMPOS, T. P. R., “*Considerações sobre a Terapia de Captura de Neutrons pelo Boro*”. Revista Brasileira de Oncologia, v. 46, n. 3, pp.283 – 292, 2000.

<http://www.metodologia.org> , acessada em 25/01/2006.

CHADHA, M., CAPALA, J., CODERRE, J. A., et al, *Brookhaven experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 40: 829-834, 1998.

CHADWICK, J., The Existence of a Nêutron, Proc. Roy. Soc., A, 136, p. 692 – 708, May, 1932.

CHAVES, I.F., CAMPOS, T. P. R., Avaliação da Dose em braquiterapia acoplada à terapia por captura de Nêutrons por boro, 42: 151 – 160, 1996.

DUDERSTADT, J. J., MARTIN, W. R., *Transport Theory*, John Wiley & Sons, 1976.

DUDERSTADT, J. J., HAMILTON, L. J., *Nuclear Reactor Analysis*, John Wiley & Sons, 1976.

FERREIRA, C. R.; SANTOS, A; “*Análise de Criticalidade Utilizando-se os Sistemas NJOY, AMPX-II e KENO-IV*”, Anais do VII ENFIR, Encontro Nacional de Física de Reatores e Termohidráulica, Vol. 1, pág. 215-225, Recife-PE, Brasil, (1989).

GANDINI, A., J. Nucl. Energy, 21, p. 755, 1967.

GANDINI, A., *Métodos Perturbativos para Análise de Reatores Nucleares*. IEN/CNEM, 1982.

GANDINI, A., *Generalized Perturbation Theory (GPT) Methods. A Heuristic es and Tecnology, Approach*. Advanced in Nuclear Scienc, 19: 205-380, J. Lewins and M. Becker Eds. Plenum Press, 1987.

GARCIA, V. S., “*Determinação da resposta nos detectors externos de um reator PWR usando a equação adjunta de transporte de nêutrons*”. Dissertação de Msc., Programa de Engenharia Nuclear - COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2004.

GREENE, N. M.; et al; *"AMPX-II A Modular Code System for Generation Coupled Multigroup Neutron-Gamma Libraries from ENDF/B"*, ORNL-TM-3706, (1976).

HARLING, O.K., ROBERT, K.A., MOULING, D.J., ROGUS, R.D., *Head phantoms for neutron capture Therapy*. Med Phys, 22: 579-583, 1997.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (IAEA)., *Current Status of Neutron Capture Therapy*, In: IAEA – Tecdoc – 1223, IAEA, Wien, 2001.

ICRU, Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues, ICRU Report 46, International Commission on Radiation Units and Measurement, Bethesda, MD, 1992.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA), Disponível em: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=322](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322) , 2007, acessada em 24/12/2006.

KATZ, D., *Treatment planning for boron neutron capture therapy at the New England Medical Center*. (Thesis) MIT, Massachusetts, 1996.

KAWABATA, S., MIYATAKE, S., KAJIMOTO., et al., *The early successful treatment of glioblastoma patients with modified boron neutron capture therapy*, journal of Neuro-Oncology 65: 159 – 165, 2003.

LAMARSH, J.R., *Introduction to Nuclear Reactor Theory*, Addison, Wesley Publishing Company, 1978.

LEE, C.L., ZHOU, X.-L., HARMON, J.F., et al., *Thermal Neutron Flux Mapping in a Head Phantom*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 422: 106 – 110, 1999.

LEWINS. J., *Importance, the Adjoint Function*, Pergamon Press, Oxford, 1965.

LEWIS, E. E., MILLER JR., W. F., *Computational Methods of Neutron Transport*, American Nuclear Society, Inc, La Grange Park, Illinois, USA, 1993.

LIBERMAN, S. J., *Terapia para el Câncer por Captura Neutronica*, Unidade de Atividade Química, CNEA, Julho, 2003.

LIMA, F.R.A., “*Aplicações de Métodos Perturbativos ao Modelo Multi-Canal COBRA-IV-I para Cálculos de Sensibilidade em Núcleos de Reatores Nucleares*”. Tese de Doutorado, COPPE/UFRJ, p. 425, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 1990.

LIMA, F.R.A., GANDINI, A., ALVIM, A. C. M., SILVA, F. C., et al., *Recent Advanced in Perturbative Methods, Applied to Nuclear Engineering Problems*, Progress in Nuclear Energy, vol 33, No ½, pp 23 – 97, 1998.

LOCHER, G.L., *Biological effects and Therapeutic Possibilities of Neutrons*. Am J Roentgenol, 36: 1-13, 1936.

MAC FARLANE, R. E.; MUIR, D. W.; BUICORT, R. M.; “*The NJOY Nuclear Data Processing System*”, Report LA-9303-M, Vol I, (1982).

MADOC-JONES, H., ZAMENHOF, R., SOLARES, G., *A phase-I dose escalation trial of boro neutron capture therapy for subjects with metastatic subcutaneous melanoma of the extremities*. In: Mishima, Y. ed. Cancer Neutron Capture Therapy. New York: Plenum Press, 1996; 707-716.

MARASHI, M. K., *Analysis of Absorbed Dose Distribution in Head Phantom in Boron Neutron Capture Therapy*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, A 440: 446 – 452, 2000.

MARTINEZ, C.G. ORTON; MOULD, R.F., *Brachytherapy HDR and LDR, proceeding brachytherapy meeting remote afterloading*, eds, Michigan, 1990.

MISHIMA, Y., *Advances in the control of human cutaneous primary and metastatic melanoma by thermal N. capture therapy*, in Progress in Neutron Capture Therapy for Cancer. New York, 1992.

- MONTEIRO, G. T. R., KOIFMAN, S., *Mortalidade por Tumores de Cérebro no Brasil*, 1980-1988. Caderno de Saúde Pública, v. 19, n. 4, Rio de Janeiro, Julho/Agosto, 2003.
- NIEVAART, V.A., 2007, “*Spectral Tailoring for Boron Neutron Capture Therapy*”, Ph.D dissertation, Delft University of Technology , Amsterdam, Netherlands.
- NUCLEAR ENERGY AGENCY (NEA), 1989. Disponível em: [http://www.nea.fr/dbforms/data/eva/evatapes/endfb\\_6\\_rel](http://www.nea.fr/dbforms/data/eva/evatapes/endfb_6_rel), acesso em.
- OBLOW, E.M., *Sensitivity Theory for Reactor Thermal-Hydraulics Problems*. Nucl. Sci. Eng., 68, p. 322, 1978.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS), 2009. *Programmes and Activities, Cancer*. Disponível em: [www.who.int/cancer/en/index.html](http://www.who.int/cancer/en/index.html), acesso em 14/05/2009.
- ORENGO, G., “*BNCT Uma Radioterapia Alternativa*”, IX Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão, SEPE, 2005.
- PELOWITZ, D.B., Ed. *MCNPX<sup>TM</sup> User's Manual*. Version 2.5.0., Los Alamos National Laboratory report LA-CP-05-0369, April. 2005.
- RAFE, INFORMAÇÕES E SAÚDE, Enciclopédia Saúde. Disponível em: [http://www.rafe.com.br/sql\\_encyclopedia/encic.asp?id=4195](http://www.rafe.com.br/sql_encyclopedia/encic.asp?id=4195) , 2002, acessada em 06/03/2007.
- ROGUS, R.D., “*Design and Dosimetry of Epithermal Neutron Beams of Clinical Trials of Boron Neutron Capture Therapy at MITR Reactor*”. PhD. Thesis, MIT, Massachusetts, USA, 1994.
- SILVA, G. S. A., COELHO, P. R. P., SIQUEIRA, P. T. D., *Projeto da Blindagem Biológica de uma Instalação para Estudos em BNCT no Reator IEA-R1*, Instituto de

Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN-CNEN/SP). Disponível em [www.instec.cule-books/libros/rq/enfir/r03/r03\\_462.pdf](http://www.instec.cule-books/libros/rq/enfir/r03/r03_462.pdf), acesso em 03/03/2005.

SOBOL, I., *O Método de Monte Carlo*, Editora Mir., Moscou, 1983.

SOUZA, E. M., “*Efeito de interações secundárias no cálculo de dose em tratamentos com captura de nêutrons por boro (BNCT)*”, Dissertação de Msc., Instituto de radiação e Dosimetria – IRD., Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2003.

STACEY Jr., W. M., *Variational estimates of reactivity worths and reaction rate ratios in critical nuclear reactor*. Nuclear Science and Engineering, 48 pp. 444 – 458, 1972.

STATKIN, D.N.A., *A History of Boron Neutron Capture Therapy of Brain Tumor*. Brain, 114: 1609-1629, 1991.

SWEET, W.H., *The use of Nuclear Disintegrations in the Diagnosis and Treatment of Brain Tumor*. N Engl J Med 245: 875-878, 1951.

TJARKS, W., TIWARI, R., BYUN, Y., NARAYANASAMY, S., BARTH, R. F., 2007, *Carboranyl Thymidine Analogues for Neutron Capture Therapy*. Journal Chemical. Commun., 2007, 4978-4991

USACHEV, L.N., J. Nucl. Energy A/B, 18, p. 571, 1964.

VAN RIJ, C. M., WILHEN, A. G., VAN LOREN, A. C., SAUERWEIN, W. A. G., *Boron Neutron Capture Therapy for Glioblastoma Multiforme*. Pharm World Sci, 27: 92 – 95, 2005.

WEBER, C.F., CACUCI, D.G., OBLOW, E.M., *Sensitivity Theory for nonlinear equations with nonlinear response*. American Nuclear Society, 33: 338-340, 1979.

WIGNER, E.P., *Effect of small perturbation on pile period* Report CP-G- 3048, Chicago, 1945.

X-5 Monte Carlo Team, 2003. MCNP – *A General Monte Carlo N-Particle Transport Code*, Version 5, Volume I: Overview and Theory, LA-UR-03-1987. Los Alamos National Laboratory, USA.